

1. IME ZDRAVILA

Jakavi 5 mg tablete
Jakavi 10 mg tablete
Jakavi 15 mg tablete
Jakavi 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jakavi 5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg ruksolitiniba (v obliki fosfata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 71,45 mg laktoze monohidrata.

Jakavi 10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg ruksolitiniba (v obliki fosfata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 142,90 mg laktoze monohidrata.

Jakavi 15 mg tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki fosfata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 214,35 mg laktoze monohidrata.

Jakavi 20 mg tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg ruksolitiniba (v obliki fosfata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 285,80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Jakavi 5 mg tablete

Okroglo zaobljene, bele do skoraj bele tablete premera približno 7,5 mm, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "L5" na drugi.

Jakavi 10 mg tablete

Okroglo zaobljene, bele do skoraj bele tablete premera približno 9,3 mm, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "L10" na drugi.

Jakavi 15 mg tablete

Ovalno zaobljene, bele do skoraj bele tablete, velikosti približno 15,0 x 7,0 mm, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "L15" na drugi.

Jakavi 20 mg tablete

Podolgovate zaobljene, bele do skoraj bele tablete, velikosti približno 16,5 x 7,4 mm, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "L20" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mielofibroza

Zdravilo Jakavi je indicirano za zdravljenje povečanja vranice ali izraženih simptomov bolezni pri odraslih bolnikih s primarno mielofibrozo (imenovano tudi kronična idiopatska mielofibroza), mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji.

Prava policitemija

Zdravilo Jakavi je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s pravo policitemijo, pri katerih ne pride do ustreznega odziva na zdravljenje s hidroksiureo ali je ne prenašajo.

Bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - graft versus host disease)

Akutna bolezen presadka proti gostitelju

Zdravilo Jakavi je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, ki so stari 28 dni ali več, imajo akutno bolezen presadka proti gostitelju in pri njih ne pride do zadostnega odziva na zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi sistemskimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Kronična bolezen presadka proti gostitelju

Zdravilo Jakavi je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, ki so stari 6 mesecev ali več, imajo kronično bolezen presadka proti gostitelju in pri njih ne pride do zadostnega odziva na zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi sistemskimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Jakavi sme uvesti samo zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Jakavi je treba določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko, je treba določati vsake 2 do 4 tedne, dokler ne pride do stabilizacije odmerka zdravila Jakavi, in nato ponovno, kadar je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Začetni odmerki

Mielofibroza

Priporočeni začetni odmerek zdravila Jakavi pri mielofibrozi temelji na številu trombocitov (glejte preglednico 1):

Preglednica 1 Začetni odmerki pri mielofibrozi

Število trombocitov	Začetni odmerek
več kot $200 \times 10^9/l$	20 mg dvakrat na dan
100 do $200 \times 10^9/l$	15 mg dvakrat na dan
75 do manj kot $100 \times 10^9/l$	10 mg dvakrat na dan
50 do manj kot $75 \times 10^9/l$	5 mg dvakrat na dan

Prava policitemija

Priporočeni začetni odmerek zdravila Jakavi pri pravi policitemiji je 10 mg dvakrat na dan.

Bolezen presadka proti gostitelju

Priporočeni začetni odmerek zdravila Jakavi pri akutni oziroma kronični bolezni presadka proti gostitelju je odvisen od starosti bolnika (glejte preglednici 2 in 3):

Preglednica 2 Začetni odmerki pri akutni bolezni presadka proti gostitelju

Starostna skupina	Začetni odmerek
12 let ali več	10 mg dvakrat na dan
od 6 let do manj kot 12 let	5 mg dvakrat na dan
od 28 dni do manj kot 6 let	8 mg/m ² dvakrat na dan

Preglednica 3 Začetni odmerki pri kronični bolezni presadka proti gostitelju

Starostna skupina	Začetni odmerek
12 let ali več	10 mg dvakrat na dan
od 6 let do manj kot 12 let	5 mg dvakrat na dan
od 6 mesecev do manj kot 6 let	8 mg/m ² dvakrat na dan

Navedene začetne odmerke pri bolezni presadka proti gostitelju je mogoče odmerjati bodisi v obliki tablet pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo cele tablete, bodisi v obliki peroralne raztopine.

Zdravilo Jakavi lahko bolniki prejemajo poleg zdravljenja s kortikosteroidi in/ali zaviralci kalcinevrina.

Spreminjanje odmerka

Odmerke je mogoče titrirati glede na njihovo učinkovitost in varnost.

Mielofibroza in prava policitemija

Če se odmerjanje ne zdi dovolj učinkovito, število krvnih celic pa je ustrezno, je mogoče odmerek zvišati za največ 5 mg dvakrat na dan do najvišjega odmerka 25 mg dvakrat na dan.

V prvih štirih tednih zdravljenja se začetnega odmerka ne sme zviševati, kasneje pa je odmerke mogoče zviševati v presledkih najmanj 2 tednov.

Pri številu trombocitov pod $50 \times 10^9/l$ oziroma absolutnem številu nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$ je treba zdravljenje prekiniti. Pri pravi policitemiji je treba zdravljenje prekiniti tudi v primeru, ko je vrednost hemoglobina pod 8 g/dl. Ko se število krvnih celic zviša nad navedeni vrednosti, je mogoče ponovno začeti z odmerjanjem 5 mg dvakrat na dan in odmerek postopno zviševati na podlagi skrbnega spremljanja celotne krvne slike, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Če se število trombocitov zniža v času zdravljenja, kot je prikazano v preglednici 4, je treba razmisliti o znižanju odmerka, da ne bi bilo treba zaradi trombocitopenije povsem prekiniti odmerjanja.

Preglednica 4 Priporočeno odmerjanje v primeru trombocitopenije pri bolnikih z mielofibrozo

	Odmerek v času znižanja števila trombocitov				
	25 mg dvakrat na dan	20 mg dvakrat na dan	15 mg dvakrat na dan	10 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan
Število trombocitov	Novi odmerek				
100 do manj kot 125 x 10 ⁹ /l	20 mg dvakrat na dan	15 mg dvakrat na dan	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka
75 do manj kot 100 x 10 ⁹ /l	10 mg dvakrat na dan	10 mg dvakrat na dan	10 mg dvakrat na dan	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka
50 do manj kot 75 x 10 ⁹ /l	5 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan	brez spremembe odmerka
manj kot 50 x 10 ⁹ /l	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja

Pri pravi policitemiji je treba o znižanju odmerka razmisliti tudi v primeru, da je vrednost hemoglobina pod 12 g/dl, če pa se vrednost hemoglobina zniža pod 10 g/dl, je znižanje odmerka priporočeno.

Bolezen presadka proti gostitelju

Znižanje odmerka in začasna prekinitev zdravljenja sta lahko potrebna pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju v primeru trombocitopenije, nevtropenije ali zvišane vrednosti celokupnega bilirubina po tem, ko prejmejo standardno podporno zdravljenje, ki vključuje rastne dejavnike, protimikrobna zdravila in transfuzije. Priporočeno je znižanje odmerka za eno odmerno raven (z 10 mg dvakrat na dan na 5 mg dvakrat na dan ali s 5 mg dvakrat na dan na 5 mg enkrat na dan). Pri bolnikih, ki ne prenašajo zdravila Jakavi v odmerku 5 mg enkrat na dan, je treba zdravljenje prekiniti. Podrobna priporočila za odmerjanje so podana v preglednici 5.

Preglednica 5 Priporočeno odmerjanje v primeru trombocitopenije, nevtropenije ali zvišane vrednosti celokupnega bilirubina v času zdravljenja z ruksolitinihom pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju

Laboratorijski parameter	Priporočeno odmerjanje
število trombocitov $<20 \times 10^9/l$	Znižajte odmerek zdravila Jakavi za eno odmerno raven. Če se število trombocitov zviša na $\geq 20 \times 10^9/l$ v sedmih dneh, lahko odmerek spet zvišate na začetno odmerno raven, v nasprotnem primeru pa nadaljujte z znižanim odmerkom.
število trombocitov $<15 \times 10^9/l$	Prekinite odmerjanje zdravila Jakavi do zvišanja števila trombocitov na $\geq 20 \times 10^9/l$, nato ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji.
absolutno število nevtrofilcev (AŠN) $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $<0,75 \times 10^9/l$	Znižajte odmerek zdravila Jakavi za eno odmerno raven. Če se AŠN zviša na $>1 \times 10^9/l$, lahko odmerek zvišate na začetno odmerno raven.
absolutno število nevtrofilcev $<0,5 \times 10^9/l$	Prekinite odmerjanje zdravila Jakavi do zvišanja AŠN na $>0,5 \times 10^9/l$, nato ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji. Če se AŠN zviša na $>1 \times 10^9/l$, lahko odmerek zvišate na začetno odmerno raven.
zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, ki ga ne povzroča bolezen presadka proti gostitelju (brez prizadetosti jeter zaradi bolezni presadka proti gostitelju)	$>3,0$ -kratnik do $5,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN): nadaljujte z odmerkom zdravila Jakavi, ki je za eno odmerno raven nižji, dokler ne pride do znižanja na $\leq 3,0$ -kratnik ZMN.
	$>5,0$ -kratnik do $10,0$ -kratnik ZMN: prekinite odmerjanje zdravila Jakavi za največ 14 dni, dokler ne pride do znižanja vrednosti celokupnega bilirubina na $\leq 3,0$ -kratnik ZMN. Če se vrednost celokupnega bilirubina zniža na $\leq 3,0$ -kratnik ZMN, lahko nadaljujete s predhodnim odmerkom. Če se vrednost po 14 dneh ne zniža na $\leq 3,0$ -kratnik ZMN, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji.
	$>10,0$ -kratnik ZMN: prekinite odmerjanje zdravila Jakavi, dokler ne pride do znižanja vrednosti celokupnega bilirubina na $\leq 3,0$ -kratnik ZMN, nato ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji.
zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina zaradi bolezni presadka proti gostitelju (s prizadetostjo jeter zaradi bolezni presadka proti gostitelju)	$>3,0$ -kratnik ZMN: nadaljujte z odmerkom zdravila Jakavi, ki je za eno odmerno raven nižji, dokler ne pride do znižanja vrednosti celokupnega bilirubina na $\leq 3,0$ -kratnik ZMN.

Prilagajanje odmerkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ali dvojnih zaviralcev CYP2C9 in CYP3A4

Pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 ali z dvojnimi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4 (na primer s flukonazolom), je treba posamezen odmerek ruksolitiniba znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Sočasni uporabi ruksolitiniba in odmerkov flukonazola, ki presegajo 200 mg na dan, se je treba izogibati.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic posebno prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pri bolnikih z mielofibrozo, pravo policitemijo ali boleznijo presadka proti gostitelju in sočasno hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min) je treba priporočeni začetni odmerek, prilagojen številu trombocitov, znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan. Bolnike je treba v času zdravljenja z ruksolitinihom skrbno spremljati glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Na voljo je le malo podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče določiti najboljše možnosti odmerjanja za bolnike s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo. Farmakokinetične/farmakodinamične simulacije na osnovi razpoložljivih podatkov za to populacijo kažejo, da bi bil pri bolnikih z mielofibrozo in končno ledvično odpovedjo na hemodializnem zdravljenju ustrezen enkraten začetni odmerek 15 do 20 mg ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom, kar bolnik prejme po dializi, in sicer samo na dan dialize. Enkraten odmerek 15 mg je priporočen za bolnike z mielofibrozo, ki imajo število trombocitov med 100 in 200 x 10⁹/l. Enkraten odmerek 20 mg ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom je priporočeno odmerjanje za bolnike z mielofibrozo in številom trombocitov >200 x 10⁹/l. Naslednje odmerke (en sam odmerek ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom) naj bolnik prejme samo na dan hemodialize po vsakem postopku dialize.

Priporočeni začetni odmerek za bolnike s pravo policitemijo in končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo, je enkraten odmerek 10 mg ali dva odmerka po 5 mg z 12-urnim presledkom, kar bolnik prejme po dializi, in sicer samo na dan hemodialize. Ta priporočila so podana na podlagi simulacij. Pri kakršni koli spremembi odmerka pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je treba skrbno spremljati varnost in učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku. O odmerjanju pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo ali s kontinuirano venovensko hemofiltracijo, ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike z boleznijo presadka proti gostitelju in končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih podatkov.

Okvara jeter

Pri bolnikih z mielofibrozo in okvaro jeter je treba priporočeni začetni odmerek, prilagojen številu trombocitov, znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan. Nadaljnje odmerke je treba prilagajati na podlagi skrbnega spremljanja varnosti in učinkovitosti. Pri bolnikih s pravo policitemijo je priporočeni začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan. Da bi zmanjšali tveganje za citopenijo, je mogoče odmerke ruksolitiniba titrirati (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter, ki ni povezana z boleznijo presadka proti gostitelju, je treba začetni odmerek ruksolitiniba znižati za 50 % (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s prizadetostjo jeter zaradi bolezni presadka proti gostitelju in zvišano vrednostjo celokupnega bilirubina na >3-kratnik ZMN je treba pogosteje spremljati krvno sliko glede toksičnega delovanja, priporočeno pa je tudi znižanje odmerka za eno odmernostno raven.

Starejši bolniki (≥65 let)

Pri starejših bolnikih ni potrebno dodatno prilagajanje odmerjanja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Jakavi pri otrocih in mladostnikih z mielofibrozo ali pravo policitemijo, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Z zdravljenjem bolnikov z mielofibrozo ali pravo policitemijo je mogoče nadaljevati, dokler ocenjeno razmerje med koristmi in tveganji ostaja pozitivno. Vendar če po 6 mesecih ne pride do zmanjšanja velikosti vranice ali do izboljšanja simptomov od začetka zdravljenja, je treba z zdravljenjem prekiniti.

Za bolnike, pri katerih je prišlo do določenega kliničnega izboljšanja, je priporočljiva prekinitev zdravljenja z ruksolitinibom, če pri njih dolžina vranice ostane povečana za 40 % od izhodiščne vrednosti (kar približno ustreza 25 % povečanju volumna vranice), pri simptomih bolezni pa ni več opaznega izboljšanja.

Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju je mogoče razmisliti o postopnem zniževanju odmerka zdravila Jakavi pri bolnikih z odzivom, in sicer po tem, ko prekinejo zdravljenje s kortikosteroidi. Priporočeno je 50-odstotno znižanje odmerka zdravila Jakavi vsaka dva meseca. Če se

v času zniževanja odmerjanja zdravila Jakavi ali po njem ponovno pojavijo znaki ali simptomi bolezni presadka proti gostitelju, je treba razmisliti o ponovnem zviševanju odmerka.

Način uporabe

Zdravilo Jakavi je treba jemati peroralno, s hrano ali brez nje.

Če bolnik izpusti odmerek, kasneje ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak mora vzeti le naslednji predpisani odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom Jakavi lahko povzroči hematološke neželene učinke, med drugim trombocitopenijo, anemijo in nevtropenijo. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Jakavi je treba določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Pri bolnikih z mielofibrozo je treba pri številu trombocitov pod $50 \times 10^9/l$ oziroma absolutnem številu nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$ zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Opazali so, da so bili bolniki z mielofibrozo, ki so imeli na začetku zdravljenja nizko število trombocitov ($<200 \times 10^9/l$), bolj nagnjeni k razvoju trombocitopenije med zdravljenjem.

Trombocitopenija je večinoma reverzibilna in jo je običajno mogoče odpraviti z znižanjem odmerka ali z začasno prekinitvijo jemanja zdravila Jakavi (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Če pa je klinično indicirano, so lahko potrebne tudi transfuzije trombocitov.

Bolniki, pri katerih pride do anemije, lahko potrebujejo transfuzije krvi. Poleg tega je pri njih mogoče treba razmisliti tudi o spremembi odmerka ali prekinitvi odmerjanja zdravila.

Pri bolnikih, ki imajo na začetku zdravljenja koncentracijo hemoglobina manj kot 10,0 g/dl, je tveganje, da se jim bo med zdravljenjem koncentracija hemoglobina znižala pod 8,0 g/dl, večje kot pri bolnikih z višjo izhodiščno koncentracijo hemoglobina (79,3 % v primerjavi s 30,1 %). Pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo hemoglobina pod 10,0 g/dl je priporočeno bolj pogosto spremljanje hematoloških parametrov in kliničnih znakov ter simptomov neželenih učinkov zdravila Jakavi.

Nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev <500) je bila večinoma reverzibilna in jo je bilo mogoče odpraviti z začasno prekinitvijo jemanja zdravila Jakavi (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Celotno krvno sliko je treba spremljati glede na klinične indikacije in v skladu s tem prilagajati odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Jakavi, je prihajalo do resnih bakterijskih, mikobakterijskih, glivičnih, virusnih in drugih oportunističnih okužb. Pri bolnikih je treba oceniti tveganje za razvoj resnih okužb. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Jakavi, morajo zdravniki skrbno opazovati glede pojavljanja znakov in simptomov okužb in v takem primeru takoj uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravila Jakavi se ne sme uvesti, dokler aktivne resne okužbe niso odpravljene.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Jakavi, so poročali o tuberkulozi. Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih v skladu z lokalnimi priporočili preveriti prisotnost aktivne in neaktivne (latentne) tuberkuloze. To lahko vključuje zdravstveno anamnezo, poizvedbo po morebitnih predhodnih stikih z bolniki s tuberkulozo in/ali ustrezne preiskave, kot so rentgensko slikanje pljuč, tuberkulinski test in/ali test sproščanja interferona gama, če je potrebno. Zdravniki morajo biti pozorni na možnost lažno negativnih rezultatov pri tuberkulinskem kožnem testu, zlasti pri bolnikih, ki so zelo bolni ali imajo zavrt imunski sistem.

Pri bolnikih s kronično okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), ki so jemali zdravilo Jakavi, so poročali o povečanju virusnega bremena (titra HBV-DNA) skupaj z zvišanjem vrednosti alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze ali brez navedenega zvišanja. Pred uvedbo zdravila Jakavi je pri bolnikih priporočeno testiranje na prisotnost virusa hepatitisa B. Bolnike s kronično okužbo z virusom hepatitisa B je treba zdraviti in spremljati v skladu s kliničnimi smernicami.

Herpes zoster

Zdravniki morajo bolnike poučiti o zgodnjih znakih in simptomih herpesa zostra in jim svetovati, da čimprej poiščejo ustrezno pomoč in začnejo z zdravljenjem.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Pri uporabi zdravila Jakavi so poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy). Zdravniki naj bodo še posebej pozorni na simptome, ki kažejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo (na primer na kognitivne, nevrološke ali psihiatrične simptome oziroma znake). Bolnike je treba spremljati glede pojava novih tovrstnih simptomov ali znakov oziroma njihovega poslabšanja. Če se takšni simptomi ali znaki pojavijo, je treba bolnika napotiti k nevrologu in razmisliti o ustreznih diagnostičnih preiskavah za ugotavljanje PML. V primeru suma na PML je treba odmerjanje zdravila začasno prekiniti, dokler diagnoza PML ni izključena.

Zvišane oziroma patološke vrednosti lipidov

Zdravljenje z zdravilom Jakavi povezujejo z zvišanjem vrednosti lipidnih parametrov, med drugim vrednosti celokupnega holesterola, lipoproteinov velike gostote (HDL - High-Density Lipoprotein), lipoproteinov majhne gostote (LDL - Low-Density Lipoprotein) in trigliceridov. Priporočena sta spremljanje vrednosti lipidov in zdravljenje dislipidemije v skladu s kliničnimi smernicami.

Pomembni neželeni srčnožilni dogodki (MACE - major adverse cardiovascular events)

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drugega zaviralca JAK) pri bolnikih, ki so bili stari 50 let ali več in so imeli revmatoidni artritis ter prisoten najmanj en dodaten srčnožilni dejavnik tveganja, so dogodke MACE, ki so opredeljeni kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt, ki ga bolnik preživi, ali možganska kap, ki jo bolnik preživi, opazili z večjo pogostnostjo pri uporabi tofacitiniba kot pri uporabi zaviralcev tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Jakavi, so poročali o dogodkih MACE. Pred uvedbo ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Jakavi je treba oceniti koristi in tveganja za posameznega bolnika, zlasti pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, pri bolnikih, ki so sedanji ali nekdanji dolgotrajni kadilci, in pri bolnikih z anamnezo aterosklerotične srčnožilne bolezni ali drugih srčnožilnih dejavnikov tveganja.

Tromboza

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drugega zaviralca JAK) pri bolnikih, ki so bili stari 50 let ali več in so imeli revmatoidni artritis ter prisoten najmanj en dodaten srčnožilni dejavnik tveganja, so venske trombembolične dogodke, ki so vključevali globoko vensko trombozo in

pljučno embolijo, opažali v odvisnosti od odmerka in z večjo pogostnostjo pri uporabi tofacitiniba kot pri uporabi zaviralcev TNF.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Jakavi, so poročali o dogodkih globoke venske tromboze in pljučne embolije. Pri bolnikih z mielofibrozo in pravo policitemijo, ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo Jakavi, je bila pogostnost trombemboličnih dogodkov pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Jakavi podobna kot pri bolnikih v kontrolni skupini.

Pred uvedbo ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Jakavi je treba oceniti koristi in tveganja za posameznega bolnika, zlasti pri bolnikih s prisotnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja (glejte tudi poglavje 4.4 "Pomembni neželeni srčnožilni dogodki (MACE - major adverse cardiovascular events)").

Bolnike s simptomi tromboze je treba nemudoma pregledati in ustrezno zdraviti.

Drugi primarni raki

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drugega zaviralca JAK) pri bolnikih, ki so bili stari 50 let ali več in so imeli revmatoidni artritis ter prisoten najmanj en dodaten srčnožilni dejavnik tveganja, so maligne bolezni, zlasti raka pljuč, limfom in nemelanomskega kožnega raka opažali z večjo pogostnostjo pri uporabi tofacitiniba kot pri uporabi zaviralcev TNF.

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno z zdravilom Jakavi, so poročali o limfomu in drugih malignih boleznih.

Pri bolnikih, ki so prejeli ruksolitinib, so poročali o nemelanomskem kožnem raku, vključno z bazalnoceličnim in ploščatoceličnim karcinomom in karcinomom Merklvih celic. Večina bolnikov z mielofibrozo in pravo policitemijo je imela v anamnezi dolgotrajno zdravljenje s hidroksisečnino in predhoden nemelanomski kožni rak ali premaligne kožne spremembe. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za kožnega raka je priporočeno občasno pregledovanje kože.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba znižati začetni odmerek zdravila Jakavi. Pri tistih bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializnem zdravljenju, ki imajo mielofibrozo, naj začetni odmerek temelji na številu trombocitov, medtem ko je pri bolnikih, ki imajo pravo policitemijo, priporočen začetni odmerek enkratni odmerek 10 mg (glejte poglavje 4.2). Naslednje odmerke (enkratne odmerke po 20 mg ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom pri bolnikih z mielofibrozo oziroma enkratne odmerke po 10 mg ali dva odmerka po 5 mg z 12-urnim presledkom pri bolnikih s pravo policitemijo) naj bolnik prejme samo na dan hemodialize po vsakem končanem postopku dialize. Za nadaljnje spreminjanje odmerkov je treba bolnika skrbno spremljati glede varnosti in učinkovitosti. Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju in hudo okvaro ledvic je treba znižati začetni odmerek zdravila Jakavi za približno 50 % (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter, ki imajo mielofibrozo ali pravo policitemijo, je treba začetni odmerek zdravila Jakavi znižati za približno 50 %. Nadaljnje spreminjanje odmerka mora temeljiti na varnosti in učinkovitosti zdravila. Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju, ki imajo okvaro jeter brez povezave z boleznijo presadka proti gostitelju, je treba začetni odmerek zdravila Jakavi znižati za približno 50 % (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih odkrijejo okvaro jeter v času zdravljenja z ruksolitinibom, je treba spremljati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko, najmanj na en do dva tedna v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja z ruksolitinibom, kasneje, ko se jetrna funkcija in število krvnih celic stabilizirata, pa kot je klinično indicirano.

Interakcije

Če je treba zdravilo Jakavi uporabljati sočasno z močnimi zaviralci CYP3A4 ali z dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (na primer s flukonazolom), je treba posamezen odmerek zdravila Jakavi znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

V obdobju zdravljenja z močni zaviralci CYP3A4 ali z dvojnimi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4 je priporočeno pogostejše (na primer dvakrat tedensko) spremljanje hematoloških parametrov in kliničnih znakov ter simptomov morebitnih neželenih učinkov ruksolitiniba.

Sočasne uporabe zdravila Jakavi in citoreduktivnih zdravil so bile povezane z obvladljivimi citopenijami (glejte poglavje 4.2 za prilagajanje odmerka med citopenijami).

Odtegnitvene reakcije

Po začasni ali dokončni prekinitvi jemanja zdravila Jakavi se simptomi mielofibroze lahko ponovijo v roku približno enega tedna. V nekaterih primerih je pri bolnikih po prekinitvi jemanja zdravila Jakavi prišlo do hudih neželenih dogodkov, zlasti ob sočasni prisotnosti akutne bolezni, vendar niso ugotovili, ali je prekinitev jemanja zdravila Jakavi prispevala k razvoju omenjenih dogodkov. Če nenadna prekinitev jemanja zdravila Jakavi ni nujno potrebna, velja poskusiti s postopnim zniževanjem odmerka zdravila Jakavi, čeprav prednost postopnega ukinjanja zdravila ni dokazana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Jakavi vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Ruksolitinib se iz telesa izloča po metabolni poti, ki jo katalizirata CYP3A4 in CYP2C9. Zdravila, ki zavirajo delovanje teh encimov, lahko torej povzročijo povečano izpostavljenost ruksolitinibu.

Interakcije, zaradi katerih je treba znižati odmerke ruksolitiniba

Zaviralci CYP3A4

Močni zaviralci CYP3A4 (kot so med drugim boceprevir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol)

Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba (v enkratnem odmerku 10 mg) z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom C_{max} ruksolitiniba za 33 % višja, njegova AUC pa za 91 % večja kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba. Razpolovni čas se je pri sočasnem odmerjanju ketokonazola podaljšal s 3,7 na 6,0 ur.

Pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 je treba posamezen odmerek ruksolitiniba znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan.

Bolnike je treba skrbno spremljati (na primer dvakrat tedensko) glede citopenije in odmerke titrirati glede na varnost in učinkovitost (glejte poglavje 4.2).

Dvojni zaviralci CYP2C9 in CYP3A4

Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba (enkratnega odmerka 10 mg) skupaj z dvojnimi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4, flukonazolom, C_{max} ruksolitiniba za 47 % višja, AUC ruksolitiniba pa za 232 % večja kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba.

Pri uporabi zdravil, ki so dvojni zaviralci CYP2C9 in CYP3A4 (na primer flukonazola), je treba razmisliti o znižanju odmerjanja za 50 %. Sočasni uporabi ruksolitiniba in odmerkov flukonazola, ki presegajo 200 mg na dan, se je treba izogibati.

Induktorji encimov

Induktorji CYP3A4 (kot so med drugim avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), šentjanževka (*Hypericum perforatum*))

Bolnike je treba skrbno spremljati in odmerke titrirati glede na varnost in učinkovitost (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravih osebah, ki so prejele ruksolitinib (v enkratnem odmerku 50 mg) po odmerjanju močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (v dnevnem odmerku 600 mg 10 dni), je bila AUC ruksolitiniba za 70 % manjša kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba. Izpostavljenost aktivnim presnovkom ruksolitiniba se ni spremenila. V celoti je bila farmakodinamična aktivnost ruksolitiniba podobna, kar kaže, da je indukcija CYP3A4 le malo vplivala na farmakodinamiko. Po drugi strani pa je za to lahko odgovoren tudi visok oderek ruksolitiniba, ki je omogočil farmakodinamično učinkovitost blizu maksimalne (E_{max}). Povsem možno je, da bi posamezni bolniki ob uvedbi močnega induktorja encimov potrebovali višji odmerek ruksolitiniba.

Druge interakcije, ki vplivajo na ruksolitinib in jih je treba upoštevati

Šibki ali zmerni zaviralci CYP3A4 (kot so med drugim ciprofloksacin, eritromicin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)

Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba (v enkratnem odmerku 10 mg) z eritromicinom 500 mg dvakrat na dan štiri dni C_{max} ruksolitiniba za 8 % višja, njegova AUC pa za 27 % večja kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba.

Pri sočasni uporabi ruksolitiniba s šibkimi oziroma zmernimi zaviralci CYP3A4 (na primer z eritromicinom) ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Kljub temu je treba pri uvajanju zdravila z zmernim zaviralcem CYP3A4 bolnike skrbno spremljati glede citopenije.

Vpliv ruksolitiniba na druga zdravila

Učinkovine, ki jih prenaša P-glikoprotein ali drugi prenašalci

Ruksolitinib lahko zavira P-glikoprotein in protein rezistence pri raku dojke (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) v črevesju. To lahko poveča sistemsko izpostavljenost substratom teh prenašalcev, na primer dabigatran eteksilatu, ciklosporinu, rosuvastatinu in potencialno tudi digoksinu. Svetuje se terapevtsko ali klinično spremljanje uporabe tovrstne učinkovine.

Morda je potencialno zaviranje P-glikoproteina oziroma BCRP v črevesju mogoče zmanjšati s čim daljšim intervalom med odmerjanjem enih in drugih učinkovin.

V študiji na zdravih osebah ruksolitinib ni zaviral presnove midazolama, peroralnega substrata za CYP3A4. Pri sočasni uporabi z ruksolitinibom se tako ne pričakuje povečane izpostavljenosti substratom za CYP3A4. Druga študija na zdravih osebah je pokazala, da ruksolitinib ne vpliva na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva, ki vsebuje etinilestradiol in levonorgestrel. Ne pričakuje se torej, da bi sočasno jemanje ruksolitiniba ogrozilo učinkovitost kontracepcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Jakavi pri nosečnicah ni.

Rezultati raziskav na živalih kažejo, da ruksolitinib deluje toksično na zarodek in plod. Pri podganah in kuncih niso opažali teratogenega delovanja, vendar so bile meje izpostavljenosti zdravilu nizke v primerjavi z najvišjim kliničnim odmerkom, zato ti rezultati nimajo večjega pomena za uporabo pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Iz previdnosti je uporaba zdravila Jakavi med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z zdravilom Jakavi uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če ženska zanosi v času zdravljenja z zdravilom Jakavi, je treba pri vsaki posamezni bolnici oceniti razmerje med koristmi in tveganji in jo natančno poučiti o možnih tveganjih za plod (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravila Jakavi se v obdobju dojenja ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3), zato je treba ob začetku zdravljenja z dojenjem prenehati. Ni znano, ali se ruksolitinib in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki iz študij na živalih kažejo, da se ruksolitinib in njegovi presnovki izločajo v mleku samic (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

O vplivu ruksolitiniba na plodnost pri človeku ni nobenih podatkov. V študijah na živalih niso opažali nobenega vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Jakavi nima oziroma ima zanemarljiv sedativen učinek. Kljub temu naj bolniki, ki po jemanju zdravila Jakavi opažajo omotičnost, ne upravljajo motornih vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Mielofibroza

Neželena učinka zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila trombocitopenija in anemija.

Hematološki neželeni učinki zdravila (katere koli stopnje po dokumentu Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) so vključevali anemijo (83,8 %), trombocitopenijo (80,5 %) in nevtropenijo (20,8 %).

Anemija, trombocitopenija in nevtropenija so odvisne od velikosti odmerka.

Trije najpogostejši nehematološki neželeni učinki zdravila pa so bili pojavljanje podplutb (33,3 %), druge krvavitve (vključno z epistakso, s krvavitvijo po posegu in s hematurijo) (24,3 %) in omotičnost (21,9 %).

Tri najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke, so bile zvišana vrednost alanin aminotransferaze (40,7 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (31,5 %) in hipertrigliceridemija (25,2 %). V kliničnih študijah faze 3 pri bolnikih z mielofibrozo niso opažali niti hipertrigliceridemije ali zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze stopnje 3 ali 4 po CTCAE niti zvišane vrednosti alanin aminotransferaze ali hiperholesterolemije stopnje 4 po CTCAE.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 30,0 % bolnikov.

Prava policitemija

Neželena učinka zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila anemija in zvišana vrednost alanin aminotransferaze.

Med hematološkim neželenimi učinki (katere koli stopnje po CTCAE) so bile anemija (61,8 %), trombocitopenija (25,0 %) in nevtropenija (5,3 %). O anemiji stopnje 3 ali 4 po CTCAE so poročali pri 2,9 % bolnikov, o trombocitopeniji stopnje 3 ali 4 po CTCAE pa pri 2,6 % bolnikov.

Trije najpogostejši nehematološki neželeni učinki so bili povečanje telesne mase (20,3 %), omotičnost (19,4 %) in glavobol (17,9 %).

Tri najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti (katere koli stopnje po CTCAE), ki so jih opredelili kot neželene učinke, so bile zvišana vrednost alanin aminotransferaze (45,3 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (42,6 %) in hiperholesterolemija (34,7 %). Pri tem niso opazili nobenega primera zvišanja vrednosti alanin aminotransferaze ali hiperholesterolemije stopnje 4 po CTCAE, so pa zabeležili en primer zvišanja vrednosti aspartat aminotransferaze stopnje 4 po CTCAE.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 19,4 % bolnikov.

Akutna bolezen presadka proti gostitelju

Neželene učinke zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki), so bili trombocitopenija, anemija, nevtropenija, zvišana vrednost alanin aminotransferaze in zvišana vrednost aspartat aminotransferaze. Neželene učinke zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (mladostniki iz študije REACH2 in pediatrični bolniki iz študije REACH4), so bili anemija, nevtropenija, zvišana vrednost alanin aminotransferaze, hiperholesterolemija in trombocitopenija.

Hematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH2 in REACH4), so vključevale trombocitopenijo (85,2 % oziroma 55,1 %), anemijo (75,0 % oziroma 70,8 %) in nevtropenijo (65,1 % oziroma 70,0 %). O anemiji stopnje 3 so poročali pri 47,7 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 45,8 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O trombocitopeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 31,3 % oziroma 47,7 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 14,6 % oziroma 22,4 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O nevtropeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 17,9 % oziroma 20,6 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 32,0 % oziroma 22,0 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Najpogostejši nehematološki neželeni učinki v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH2 in REACH4) so bili okužba s citomegalovirusom (CMV) (32,3 % oziroma 31,4 %), sepsa (25,4 % oziroma 9,8 %), okužba sečil (17,9 % oziroma 9,8 %), hipertenzija (13,4 % oziroma 17,6 %) in navzea (16,4 % oziroma 3,9 %).

Najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH2 in REACH4), so bile zvišana vrednost alanin aminotransferaze (54,9 % oziroma 63,3 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (52,3 % oziroma 50,0 %) in hiperholesterolemija (49,2 % oziroma 61,2 %). V večini primerov je šlo za stopnjo 1 in 2, vendar so poročali tudi o stopnji 3 zvišane vrednosti alanin aminotransferaze pri 17,6 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 27,3 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 29,4 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 21,6 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Kronična bolezen presadka proti gostitelju

Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki), so bili anemija, hiperholesterolemija in zvišana vrednost aspartat aminotransferaze. Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (mladostniki iz študije REACH3 in pediatrični bolniki iz študije REACH5), so bili nevtropenija, hiperholesterolemija in zvišana vrednost alanin aminotransferaze.

Hematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH3 in REACH5), so vključevale anemijo (68,6 % oziroma 49,1 %), nevtropenijo (36,2 % oziroma 59,3 %) in trombocitopenijo (34,4 % oziroma 35,2 %). O anemiji stopnje 3 so poročali pri 14,8 % bolnikov v študiji REACH3 oziroma 17,0 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O nevtropeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 9,5 % oziroma 6,7 % bolnikov v študiji REACH3 in pri 17,3 % oziroma 11,1 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O trombocitopeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 5,9 % oziroma 10,7 % odraslih in adolescentnih bolnikov v študiji REACH3 in pri 7,7 % oziroma 11,1 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Najpogostejša nehematološka neželena učinka v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH3 in REACH5) sta bila hipertenzija (15,0 % oziroma 14,5 %) in glavobol (10,2 % oziroma 18,2 %).

Najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH3 in REACH5), so bile hiperholesterolemija (52,3 % oziroma 54,9 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (52,2 % oziroma 45,5 %) in zvišana vrednost alanin aminotransferaze (43,1 % oziroma 50,9 %). V večini primerov je šlo za stopnjo 1 in 2, vendar so pri bolnikih združene pediatrične populacije poročali tudi o nehematoloških patoloških laboratorijskih vrednostih stopnje 3, kar vključuje zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (14,9 %) in zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (11,5 %).

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 18,1 % bolnikov v študiji REACH3 oziroma 14,5 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Seznam neželenih učinkov

Pri bolnikih z mielofibrozo so varnost zdravila Jakavi ocenjevali na osnovi podatkov dolgotrajnega spremljanja iz dveh študij faze 3 (COMFORT-I in COMFORT-II), kar vključuje podatke bolnikov, ki so bili sprva randomizirani na prejetje ruksolitiniba (n=301), in podatke bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib po navzkrižni zamenjavi s kontrolnimi zdravili (n=156). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov pri bolnikih z mielofibrozo, je bilo 30,5 meseca (od 0,3 do 68,1 meseca).

Pri bolnikih s pravo policitemijo so varnost zdravila Jakavi ocenjevali na osnovi podatkov dolgotrajnega spremljanja iz dveh študij faze 3 (RESPONSE in RESPONSE 2), kar vključuje podatke bolnikov, ki so bili sprva randomizirani na prejetje ruksolitiniba (n=184), in podatke bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib po navzkrižni zamenjavi s kontrolnimi zdravili (n=156). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov pri bolnikih s pravo policitemijo, je bilo 41,7 meseca (od 0,03 do 59,7 meseca).

Pri bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju so varnost zdravila Jakavi ocenjevali v študiji faze 3 REACH2 in v študiji faze 2 REACH4. Študija REACH2 je vključevala podatke 201 bolnika, ki so bili stari ≥ 12 let in so bili že sprva randomizirani na prejetje zdravila Jakavi (n=152), in bolnikov, ki so prejeli zdravilo Jakavi po navzkrižni zamenjavi zdravljenja oziroma prehodu iz skupine z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (n=49). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov, je bilo 8,9 tedna (od 0,3 do 66,1 tedna). Pri bolnikih združene pediatrične populacije, ki so bili stari ≥ 2 leti (6 bolnikov v študiji REACH2 in

45 bolnikov v študiji REACH4), je bilo mediano trajanje izpostavljenosti 16,7 tedna (od 1,1 do 48,9 tedna).

Pri bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju so varnost zdravila Jakavi ocenjevali v študiji faze 3 REACH3 in v študiji faze 2 REACH5. Študija REACH3 je vključevala podatke 226 bolnikov, ki so bili stari ≥ 12 let in so bili že sprva randomizirani na prejetje zdravila Jakavi (n=165), in bolnikov, ki so prejeli zdravilo Jakavi po navzkrižni zamenjavi z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (n=61). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov, je bilo 41,4 tedna (od 0,7 do 127,3 tedna). Pri bolnikih združene pediatrične populacije, ki so bili stari ≥ 2 leti (10 bolnikov v študiji REACH3 in 45 bolnikov v študiji REACH5), je bilo mediano trajanje izpostavljenosti 57,1 tedna (od 2,1 do 155,4 tedna).

V programu kliničnih študij so izraženost neželenih učinkov zdravila ocenjevali po dokumentu CTCAE, v katerem so stopnje izraženosti opredeljene takole: stopnja 1=blaga, stopnja 2=zmerna, stopnja 3=huda, stopnja 4=življenjsko nevarna ali onespособljujoča in stopnja 5=smrt.

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij mielofibroze in prave policitemije (preglednica 6) ter akutne in kronične bolezni presadka proti gostitelju (preglednica 7) so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki zdravila razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši neželeni učinki navedeni najprej. Razvrstitev posameznega neželenega učinka zdravila v ustrezno kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$); zelo redki ($<1/10\,000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 6 Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v študijah faze 3 pri mielofibrozi in pravi policitemiji

Neželeni učinek zdravila	Kategorija pogostnosti pri bolnikih z mielofibrozo	Kategorija pogostnosti pri bolnikih s pravo policitemijo
Infekcijske in parazitske bolezni		
okužbe sečil ^d	zelo pogosti	zelo pogosti
herpes zoster ^d	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučnica	zelo pogosti	pogosti
sepsa	pogosti	občasni
tuberkuloza	občasni	pogostnost neznana ^e
reaktivacija virusa hepatitisa B	pogostnost neznana ^e	občasni

Bolezni krvi in limfatičnega sistema^{a,d}		
anemija^a		
stopnje 4 po CTCAE ^c ($<6,5$ g/dl)	zelo pogosti	občasni
stopnje 3 po CTCAE ^c ($<8,0 - 6,5$ g/dl)	zelo pogosti	pogosti
katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	zelo pogosti
trombocitopenija^a		
stopnje 4 po CTCAE ^c ($<25 \times 10^9/l$)	pogosti	občasni
stopnje 3 po CTCAE ^c ($50 - 25 \times 10^9/l$)	zelo pogosti	pogosti
katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	zelo pogosti
nevtropenija^a		
stopnje 4 po CTCAE ^c ($<0,5 \times 10^9/l$)	pogosti	občasni
stopnje 3 po CTCAE ^c ($<1 - 0,5 \times 10^9/l$)	pogosti	občasni
katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	pogosti
pancitopenija^{a,b}	pogosti	pogosti
krvavitev (kakršna koli krvavitev, vključno z intrakranialno in gastrointestinalno krvavitvijo, podplutbo ali drugo krvavitvijo)	zelo pogosti	zelo pogosti
pojavljanje podplutb	zelo pogosti	zelo pogosti
gastrointestinalna krvavitev	zelo pogosti	pogosti
intrakranialna krvavitev	pogosti	občasni
druga krvavitev (vključno z epistakso, s krvavitvijo po posegu in s hematurijo)	zelo pogosti	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje		
hiperholesterolemija ^a katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrigliceridemija ^a katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	zelo pogosti
povečanje telesne mase	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni živčevja		
omotičnost	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni prebavil		
zvišana vrednost lipaze, katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	zelo pogosti
obstipacija	zelo pogosti	zelo pogosti
flatulenca	pogosti	pogosti

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
zvišana vrednost alanin-aminotransferaze ^a		
stopnje 3 po CTCAE ^c (> 5x – 20 x ZMN)	pogosti	pogosti
katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana vrednost aspartat aminotransferaze ^a		
katere koli stopnje po CTCAE ^c	zelo pogosti	zelo pogosti
Žilne bolezni		
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti
^a Pogostnost temelji na novo ugotovljenih laboratorijskih patoloških vrednostih ali na poslabšanju laboratorijskih vrednosti od izhodiščnih. ^b Pancitopenija je opredeljena kot vrednost hemoglobina <100 g/l, število trombocitov <100x10 ⁹ /l in število nevtrofilcev <1,5x10 ⁹ /l (ali znižanje števila levkocitov stopnje 2, če ni znano število nevtrofilcev) sočasno pri isti laboratorijski preiskavi. ^c Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE) različica 3.0; stopnja 1 = blaga, stopnja 2 = zmerna, stopnja 3 = huda, stopnja 4 = življenjsko nevarna ^d Ti neželeni učinki so opisani v besedilu. ^e Neželeni učinek po podatkih o izkušnjah v obdobju po prihodu zdravila na trg.		

Po prekinitvi zdravljenja se pri bolnikih z mielofibrozo lahko ponovijo simptomi bolezni, kot so utrujenost, bolečine v kosteh, zvišana telesna temperatura, srbenje, nočno potenje, simptomatsko povečanje vranice in zmanjšanje telesne mase. V kliničnih študijah z bolniki z mielofibrozo se je skupna ocena izraženosti simptomov mielofibroze postopoma vrnila na izhodiščno vrednost v 7 dneh po prekinitvi odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 7 Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolezni presadka proti gostitelju

	Akutna bolezen presadka proti gostitelju (študija REACH2)	Akutna bolezen presadka proti gostitelju (pediatrična populacija)	Kronična bolezen presadka proti gostitelju (študija REACH3)	Kronična bolezen presadka proti gostitelju (pediatrična populacija)
Neželeni učinek zdravila	Kategorija pogostnosti	Kategorija pogostnosti	Kategorija pogostnosti	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni				
okužbe s CMV	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE ³	zelo pogosti	pogosti	pogosti	NS ⁵
sepsa	zelo pogosti	pogosti	- ⁶	- ⁶
stopnje ≥3 po CTCAE ⁴	zelo pogosti	pogosti	- ⁶	- ⁶
okužbe sečil	zelo pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
okužbe z virusom BK	- ⁶	- ⁶	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	občasni	NS ⁵

Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
trombocitopenija ¹	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
anemija ¹	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
neutropenija ¹	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
stopnje 4 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
pancitopenija ^{1,2}	zelo pogosti	zelo pogosti	- ⁶	- ⁶
Presnovne in prehranske motnje				
hiperholesterolemija ¹	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	pogosti	NS ⁵	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	pogosti	NS ⁵	občasni	pogosti
povečanje telesne mase	- ⁶	- ⁶	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	NS ⁵	pogosti
Bolezni živčevja				
glavobol	pogosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	občasni	NS ⁵	pogosti	pogosti
Žilne bolezni				
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	pogosti	zelo pogosti	pogosti	pogosti
Bolezni prebavil				
zvišana vrednost lipaze ¹	- ⁶	- ⁶	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	občasni	pogosti
zvišana vrednost amilaze ¹	- ⁶	- ⁶	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	pogosti	NS ⁵
navzea	zelo pogosti	pogosti	- ⁶	- ⁶
stopnje ≥3 po CTCAE	občasni	NS ⁵	- ⁶	- ⁶
obstipacija	- ⁶	- ⁶	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	NS ⁵	NS ⁵
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
zvišana vrednost alanin aminotransferaze ¹	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
stopnje 4 po CTCAE	pogosti	NS ⁵	občasni	pogosti
zvišana vrednost aspartat aminotransferaze ¹	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	pogosti	pogosti	pogosti	zelo pogosti
stopnje 4 po CTCAE	NS ⁵	NS ⁵	občasni	NS ⁵
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
zvišana vrednost kreatin kinaze ¹	- ⁶	- ⁶	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	pogosti	NS ⁵
stopnje 4 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	pogosti	NS ⁵

Bolezni sečil				
zvišana vrednost kreatinina v krvi ¹	- ⁶	- ⁶	zelo pogosti	pogosti
stopnje 3 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	pogosti	NS ⁵
stopnje 4 po CTCAE	- ⁶	- ⁶	NS ⁵	NS ⁵
¹	Pogostnost temelji na novo ugotovljenih laboratorijskih patoloških vrednostih ali na poslabšanju laboratorijskih vrednosti od izhodiščnih.			
²	Pancitopenija je opredeljena kot vrednost hemoglobina <100 g/l, število trombocitov <100 x 10 ⁹ /l in število nevtrofilcev <1,5 x 10 ⁹ /l (ali znižanje števila levkocitov stopnje 2, če ni znano število nevtrofilcev) sočasno pri isti laboratorijski preiskavi.			
³	Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE) različica 4.03.			
⁴	Sepsa stopnje ≥3 vključuje 20 dogodkov (10 %) stopnje 5 v študiji REACH2. V združeni pediatrični populaciji ni bilo dogodkov stopnje 5.			
⁵	Navedba ni smiselna: prijavili niso nobenega primera.			
⁶	“-”: tovrstnega neželenega učinka pri tej indikaciji niso zabeležili.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Anemija

V kliničnih študijah faze 3 pri bolnikih z mielofibrozo je bila mediana vrednost časa do začetka anemije stopnje 2 ali več po CTCAE 1,5 meseca. En bolnik (0,3 %) je zaradi anemije prekinil zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so prejeli ruksolitinib, je po 8 do 12 tednih zdravljenja znižana koncentracija hemoglobina dosegla najnižjo vrednost, ki je bila v povprečju za približno 10 g/liter nižja od izhodiščne vrednosti, nato pa se je vrednost hemoglobina postopoma zviševala do novega stanja dinamičnega ravnovesja, ko je bila za približno 5 g/liter nižja od izhodiščne vrednosti. Opisan potek so opazili pri bolnikih ne glede na to, ali so med zdravljenjem prejeli transfuzijo ali ne.

V randomizirani, s placebom kontrolirani študiji COMFORT-I je 60,6 % bolnikov z mielofibrozo, ki so prejeli zdravilo Jakavi, in 37,7 % bolnikov z mielofibrozo, ki so prejeli placebo, v času randomiziranega zdravljenja prejelo tudi transfuzije eritrocitov. V študiji COMFORT-II je med bolniki, ki so prejeli zdravilo Jakavi, znašal delež tistih, ki so prejeli transfuzijo koncentriranih eritrocitov, 53,4 %, med bolniki, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje, pa 41,1 %.

V randomiziranem delu ključnih študij je bila anemija manj pogosta pri bolnikih s pravo policitemijo kot pri bolnikih z mielofibrozo (40,8 % v primerjavi z 82,4 %). V populaciji bolnikov s pravo policitemijo so o dogodkih stopnje 3 in 4 po CTCAE poročali pri 2,7 % bolnikov, medtem ko je bila pogostnost teh dogodkov pri bolnikih z mielofibrozo 42,56 %.

V študijah faze 3 z bolniki z akutno (študija REACH2) oziroma kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so o anemiji katerekoli stopnje poročali pri 75,0 % oziroma 68,6 % bolnikov, o anemiji stopnje 3 po CTCAE pa pri 47,7 % oziroma 14,8 % bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih z akutno oziroma kronično boleznijo presadka proti gostitelju so o anemiji katerekoli stopnje poročali pri 70,8 % oziroma 49,1 % bolnikov, o anemiji stopnje 3 po CTCAE pa pri 45,8 % oziroma 17,0 % bolnikov.

Trombocitopenija

V kliničnih študijah faze 3 je bila pri bolnikih z mielofibrozo, pri katerih je prišlo do trombocitopenije stopnje 3 ali 4, mediana vrednost časa do pojava trombocitopenije približno 8 tednov. Po znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja je trombocitopenija večinoma izzvenela. Mediana vrednost časa od števila trombocitov nad 50 x 10⁹/l do normalizacije je bila 14 dni. V randomiziranem obdobju je infuzijo trombocitov dobilo 4,7 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, in 4,0 % tistih bolnikov, ki so prejeli kontrolne sheme zdravljenja. Do prekinitve zdravljenja zaradi trombocitopenije je prišlo pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, in pri 0,9 % tistih bolnikov, ki so prejeli kontrolne sheme zdravljenja. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem z ruksolitinibom število trombocitov

od 100 do 200 x 10⁹/l, je pogosteje prišlo do trombocitopenije stopnje 3 ali 4 kot pri bolnikih, ki so imeli število trombocitov >200 x 10⁹/l (64,2 % v primerjavi z 38,5 %).

V randomiziranem delu ključnih študij je bila trombocitopenija manj pogosta pri bolnikih s pravo policitemijo (16,8 %) kot pri bolnikih z mielofibrozo (69,8 %). Tudi pogostnost hude (kar pomeni stopnje 3 in 4 po CTCAE) trombocitopenije je bila manjša pri bolnikih s pravo policitemijo (2,7 %) kot pri bolnikih z mielofibrozo (11,6 %).

V študiji faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so trombocitopenijo stopnje 3 oziroma stopnje 4 opazali pri 31,3 % oziroma 47,7 % bolnikov. V študiji faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) je bila trombocitopenija stopnje 3 oziroma stopnje 4 manj pogosta (pri 5,9 % oziroma 10,7 % bolnikov) kot v študiji z akutno boleznijo presadka proti gostitelju. Pri pediatričnih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju je bila trombocitopenija stopnje 3 (14,6 %) oziroma stopnje 4 (22,4 %) manj pogosta kot v študiji REACH2. Pri pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju je bila trombocitopenija stopnje 3 (7,7 %) oziroma stopnje 4 (11,1 %) manj pogosta kot pri pediatričnih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju.

Nevtropenija

V kliničnih študijah faze 3 je bila pri bolnikih z mielofibrozo, pri katerih je prišlo do nevtropenije stopnje 3 ali 4, mediana vrednost časa do pojava nevtropenije približno 12 tednov. V randomiziranem obdobju so pri 1,0 % bolnikov poročali o zadrževanju iste ravni odmerjanja oziroma o zniževanju odmerka zaradi nevtropenije, pri 0,3 % pa o prekinitvi zdravljenja zaradi nevtropenije.

V randomiziranem delu študij faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so o nevtropeniji poročali pri 1,6 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, v primerjavi s 7 % tistih, ki so prejeli primerjalna zdravila. V skupini z ruksolitinibom je pri enem bolniku prišlo do nevtropenije stopnje 4 po CTCAE. V času podaljšanega spremljanja bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, so o nevtropeniji stopnje 4 po CTCAE poročali pri 2 bolnikih.

V študiji faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so nevtropenijo stopnje 3 oziroma stopnje 4 opazali pri 17,9 % oziroma 20,6 % bolnikov. V študiji faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) je bila nevtropenija stopnje 3 oziroma stopnje 4 manj pogosta (pri 9,5 % oziroma 6,7 % bolnikov) kot v študiji z akutno boleznijo presadka proti gostitelju. Pri pediatričnih bolnikih je bila pogostnost nevtropenije stopnje 3 oziroma stopnje 4 32,0 % oziroma 22,0 % pri akutni bolezni presadka proti gostitelju in 17,3 % oziroma 11,1 % pri kronični bolezni presadka proti gostitelju.

Krvavitve

V ključnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo so poročali o krvavitvah (kar vključuje intrakranialne in gastrointestinalne krvavitve, podplutbe in druge krvavitve) pri 32,6 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, in pri 23,2 % bolnikov, ki so prejeli primerjalno zdravilo (placebo ali najboljše razpoložljivo zdravljenje). Pogostnost krvavitev stopnje 3 do 4 je bila podobna pri bolnikih, ki so prejeli ruksolitinib, in pri tistih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (4,7 % v primerjavi s 3,1 %). Med bolniki s krvavitvami, do katerih je prišlo v času zdravljenja, je večina poročala o podplutbah (65,3 %). O podplutbah so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli ruksolitinib, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli primerjalno zdravilo (21,3 % v primerjavi z 11,6 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 1 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, in pri 0,9 % tistih, ki so prejeli primerjalno zdravilo. O gastrointestinalni krvavitvi so poročali pri 5,0 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, v primerjavi s 3,1 % tistih, ki so prejeli primerjalno zdravilo. O drugih krvavitvah (ki vključujejo dogodke, kot so epistaksa, krvavitev po posegu in hematurija) so poročali pri 13,3 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinib, in pri 10,3 % tistih, ki so prejeli primerjalno zdravilo.

V času podaljšanega spremljanja v kliničnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo je kumulativna pogostnost krvavitev naraščala sorazmerno z daljšanjem časa spremljanja. Med krvavitvami so

najpogosteje poročali o podplutbah (33,3 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 1,3 % bolnikov, o gastrointestinalni krvavitvi pa pri 10,1 % bolnikov.

V primerjalnem delu študij faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so o krvavitvah (vključno z intrakranialnimi in gastrointestinalnimi krvavitvami, podplutbami in drugimi krvavitvami) poročali pri 16,8 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, pri 15,3 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE, in pri 12,0 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE 2. O podplutbah so poročali pri 10,3 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, pri 8,1 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE, in pri 2,7 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE 2. Pri bolnikih, ki so prejeli ruksolitinitib, niso poročali o nobenem primeru intrakranialne ali gastrointestinalne krvavitve. Pri enem bolniku, ki je prejel ruksolitinitib, je prišlo do krvavitve stopnje 3 (šlo je za krvavitev po posegu), o krvavitvi stopnje 4 niso poročali. O drugih krvavitvah (vključno z dogodki, kot so epistaksa, krvavitev po posegu ali krvavitev dlesni) so poročali pri 8,7 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, pri 6,3 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE, in pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE 2.

V času podaljšanega spremljanja v kliničnih študijah faze 3 z bolniki s pravo policitemijo je kumulativna pogostnost krvavitev naraščala sorazmerno z daljšanjem časa spremljanja. Med krvavitvami so najpogosteje poročali o podplutbah (17,4 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 0,3 % bolnikov, o gastrointestinalni krvavitvi pa pri 3,5 % bolnikov.

V primerjalnem delu študije faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so o krvavitvah poročali pri 25,0 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, in pri 22,0 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje. Podskupine krvavitev so bile večinoma podobne v obeh zdravljenih skupinah: podplutbe (5,9 % v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi s 6,7 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem), gastrointestinalne krvavitve (9,2 % v primerjavi s 6,7 %) in druge vrste krvavitev (13,2 % v primerjavi z 10,7 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 0,7 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem in pri nobenem od bolnikov v skupini z ruksolitinitibom. Pri pediatričnih bolnikih je bila pogostnost krvavitev 23,5 %. Vrste krvavitve, o katerih so poročali pri ≥ 5 % bolnikov, sta bili hemoragični cistitis in epistaksa (vsaka od teh s pogostnostjo 5,9 %). Pri pediatričnih bolnikih niso poročali o primerih intrakranialne krvavitve.

V primerjalnem delu študije faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so o krvavitvah poročali pri 11,5 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, in pri 14,6 % bolnikov, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje. Podskupine krvavitev so bile večinoma podobne v obeh zdravljenih skupinah: podplutbe (4,2 % v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi z 2,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem), gastrointestinalne krvavitve (1,2 % v primerjavi s 3,2 %) in druge vrste krvavitev (6,7 % v primerjavi z 10,1 %). Pri pediatričnih bolnikih je bila pogostnost krvavitev 9,1 %. Vrste krvavitev, o katerih so poročali, so bile epistaksa, hematohezija, hematoma, krvavitev po posegu in krvavitev v kožo (vsaka od teh s pogostnostjo 1,8 %). Pri bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju niso poročali o primerih intrakranialne krvavitve.

Okužbe

V ključnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo so poročali o okužbi sečil stopnje 3 ali 4 pri 1,0 % bolnikov, o herpesu zosteru pri 4,3 % in o tuberkulozi pri 1,0 %. V kliničnih študijah faze 3 so poročali o sepsi pri 3,0 % bolnikov. Podaljšano spremljanje bolnikov, ki so se zdravili z ruksolitinitibom, ni pokazalo tendence k povečanju pogostnosti sepse s časom.

V randomiziranem delu študij faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so poročali o enem primeru (0,5 %) okužbe sečil stopnje 3, pri tem pa ni prišlo do nobenega primera okužbe sečil stopnje 4. Pogostnost herpesa zosterja je bila pri bolnikih s pravo policitemijo podobna (4,3 %) kot pri bolnikih z mielofibrozo (4,0 %). Pri bolnikih s pravo policitemijo so poročali o enem primeru postherpetične nevralgije stopnje 3 po CTCAE. O pljučnici so poročali pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, v

primerjavi z 1,6 % tistih, ki so prejeli primerjalna zdravila. V skupini z ruksolitinitibom ni nobeden od bolnikov poročal o sepsi ali tuberkulozi.

V času podaljšane spremljanja v kliničnih študijah faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so bile okužbe, o katerih so pogosto poročali, okužba sečil (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) in pljučnica (7,1 %). O sepsi so poročali pri 0,6 % bolnikov. V času podaljšane spremljanja ni nobeden od bolnikov poročal o tuberkulozi.

V študiji faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so v *primerjalnem delu* o okužbah sečil poročali pri 9,9 % (stopnje ≥ 3 pri 3,3 %) bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi z 10,7 % (stopnje ≥ 3 pri 6,0 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbah s CMV so poročali pri 28,3 % (stopnje ≥ 3 pri 9,3 %) bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi s 24,0 % (stopnje ≥ 3 pri 10,0 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O sepsi so poročali pri 12,5 % (stopnje ≥ 3 pri 11,1 %) bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi z 8,7 % (stopnje ≥ 3 pri 6,0 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbi z virusom BK so poročali samo v skupini z ruksolitinitibom pri 3 bolnikih, v enem primeru je šlo za dogodek stopnje 3. V času *podaljšane spremljanja* bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, so o okužbi sečil poročali pri 17,9 % (stopnje ≥ 3 pri 6,5 %) bolnikov in o okužbi s CMV pri 32,3 % (stopnje ≥ 3 pri 11,4 %) bolnikov. Okužbo s CMV z zajetostjo organov so opazili pri zelo majhnem številu bolnikov: o CMV kolitisu, CMV enteritisu ali CMV gastrointestinalni okužbi katerekoli stopnje so poročali pri štirih bolnikih, dveh bolnikih oziroma pri enem bolniku. O sepsi vključno s septičnim šokom katerekoli stopnje so poročali pri 25,4 % (stopnje ≥ 3 pri 21,9 %) bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju so o okužbi sečil in sepsi poročali manj pogosto (o vsaki od obeh s pogostnostjo 9,8 %) kot pri odraslih in adolescentnih bolnikih. O okužbah s CMV so poročali pri 31,4 % pediatričnih bolnikov (o okužbah stopnje 3 pa pri 5,9 %).

V študiji faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so v *primerjalnem delu* o okužbah sečil poročali pri 8,5 % (stopnje ≥ 3 pri 1,2 %) bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi s 6,3 % (stopnje ≥ 3 pri 1,3 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbi z virusom BK so poročali pri 5,5 % (stopnje ≥ 3 pri 0,6 %) bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi z 1,3 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbi s CMV so poročali pri 9,1 % (stopnje ≥ 3 pri 1,8 %) bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi z 10,8 % (stopnje ≥ 3 pri 1,9 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O sepsi so poročali pri 2,4 % (stopnje ≥ 3 pri 2,4 %) bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi s 6,3 % (stopnje ≥ 3 pri 5,7 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. V času *podaljšane spremljanja* bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, so o okužbi sečil poročali pri 9,3 % (stopnje ≥ 3 pri 1,3 %) bolnikov, o okužbi z virusom BK pa pri 4,9 % (stopnje ≥ 3 pri 0,4 %) bolnikov. O okužbi s CMV so poročali pri 8,8 % (stopnje ≥ 3 pri 1,3 %) bolnikov, o sepsi pa pri 3,5 % (stopnje ≥ 3 pri 3,5 %) bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju so o okužbi sečil poročali pri 5,5 % (o okužbah stopnje 3 pri 1,8 %) bolnikov, medtem ko so o okužbah z virusom BK poročali pri 1,8 % bolnikov (o okužbi stopnje ≥ 3 niso poročali). Do okužbe s CMV je prišlo pri 7,3 % bolnikov (pri nobenem pa do okužbe stopnje ≥ 3).

Zvišana vrednost lipaze

V randomiziranem delu študije RESPONSE je bilo poslabševanje vrednosti lipaze bolj izrazito v skupini z ruksolitinitibom kot v kontrolni skupini, predvsem na račun razlike pogostnosti med zvišanji stopnje 1 (18,2 % v primerjavi z 8,1 %). Zvišanja stopnje ≥ 2 so bila približno enako pogosta v obeh študijskih skupinah. V študiji RESPONSE 2 sta bili pogostnosti zvišanj primerljivi med skupino z ruksolitinitibom in kontrolno skupino (10,8 % v primerjavi z 8 %). V času podaljšane spremljanja v kliničnih študijah faze 3 je o zvišanju vrednosti lipaze stopnje 3 poročalo 7,4 % bolnikov, o zvišanju stopnje 4 pa 0,9 % bolnikov. Pri teh bolnikih ob zvišanju vrednosti lipaze niso poročali o sočasnih znakih ali simptomih pankreatitisa.

V študijah faze 3 pri bolnikih z mielofibrozo so o zvišanju vrednosti lipaze poročali pri 18,7 % in 19,3 % bolnikov v skupinah z ruksolitinitibom ter pri 16,6 % in 14,0 % bolnikov v kontrolnih skupinah

študij COMFORT-I oziroma COMFORT-II. Pri bolnikih z zvišanjem vrednosti lipaze niso poročali o sočasnih znakih ali simptomih pankreatitisa.

V *primerjalnem delu* študije faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so o novo odkritem zvišanju ali poslabšanju vrednosti lipaze poročali pri 19,7 % bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi z 12,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. Pogostnosti zvišanja te vrednosti stopnje 3 (3,1 % v primerjavi s 5,1 %) in stopnje 4 (0 % v primerjavi z 0,8 %) so bile podobne. V času *podaljšanega spremljanja* bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, so o zvišanih vrednostih lipaze poročali pri 32,2 % bolnikov, o zvišanju te vrednosti stopnje 3 so poročali pri 8,7 % bolnikov, stopnje 4 pa pri 2,2 % bolnikov. O zvišanju vrednosti lipaze so poročali pri 20,4 % pediatričnih bolnikov (o zvišanju stopnje 3 pri 8,5 % in stopnje 4 pri 4,1 %).

V *primerjalnem delu* študije faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so o novo odkritem zvišanju ali poslabšanju vrednosti lipaze poročali pri 32,1 % bolnikov v skupini z ruksolitinitibom v primerjavi s 23,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. Pogostnosti zvišanja te vrednosti stopnje 3 (10,6 % v primerjavi s 6,2 %) in stopnje 4 (0,6 % v primerjavi z 0 %) so bile podobne. V času *podaljšanega spremljanja* bolnikov, ki so prejeli ruksolitinitib, so o zvišanih vrednostih lipaze poročali pri 35,9 % bolnikov, o zvišanju te vrednosti stopnje 3 so poročali pri 9,5 % bolnikov, stopnje 4 pa pri 0,4 % bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih so o zvišanih vrednostih lipaze poročali manj pogosto (skupno pri 20,4 %; o stopnji 3 pri 3,8 % in o stopnji 4 pri 1,9 %).

Zvišan sistolični krvni tlak

V ključnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo so zabeležili zvišanje sistoličnega krvnega tlaka za 20 mmHg ali več od izhodiščne vrednosti pri najmanj enem obisku pri 31,5 % bolnikov v primerjavi z 19,5 % kontrolnih bolnikov. V študiji COMFORT-I (z bolniki z mielofibrozo) je pri bolnikih, ki so prejeli ruksolitinitib, znašalo zvišanje sistoličnega krvnega tlaka od izhodiščne vrednosti v povprečju 0 do 2 mmHg v primerjavi z znižanjem za 2 do 5 mmHg v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji COMFORT-II so se povprečne vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli ruksolitinitib, le malo razlikovale od tistih pri kontrolnih bolnikih z mielofibrozo.

V randomiziranem delu ključne študije z bolniki s pravo policitemijo se je pri bolnikih z ruksolitinitibom povprečna vrednost sistoličnega krvnega tlaka zvišala za 0,65 mmHg v primerjavi z znižanjem za 2 mmHg pri bolnikih z najboljšim razpoložljivim zdravilom.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Skupno so glede varnosti analizirali podatke 106 bolnikov z boleznijo presadka proti gostitelju v starosti od 2 do <18 let: 51 bolnikov v študijah z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (45 bolnikov v študiji REACH4 in 6 bolnikov v študiji REACH2) ter 55 bolnikov v študijah z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (45 bolnikov v študiji REACH5 in 10 bolnikov v študiji REACH3). Varnostni profil, ki so ga opazili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z ruksolitinitibom, je bil podoben kot pri odraslih bolnikih.

Starejši

Skupno so v študiji REACH2 glede varnosti analizirali podatke 29 bolnikov, ki so bili stari >65 let in so bili zdravljeni z ruksolitinitibom, v študiji REACH3 pa podatke 25 takih bolnikov. Na splošno niso odkrili nobenih novih zadržkov glede varnosti uporabe, varnostni profil pri bolnikih, ki so stari >65 let, pa je večinoma enak kot pri bolnikih, ki so stari od 18 do 65 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidot za preveliko odmerjanje zdravila Jakavi ni znan. Enkratne odmerke do 200 mg so osebe akutno sprejemljivo prenašale. Večkratno odmerjanje, ki presega priporočeno, je povezano z bolj izraženo mielosupresijo, vključno z levkopenijo, anemijo in trombocitopenijo. Potrebno je ustrezno podporno zdravljenje.

Ni pričakovati, da bi hemodializa lahko pospešila izločanje ruksolitiniba iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein-kinaze; oznaka ATC: L01EJ01

Mehanizem delovanja

Ruksolitinib je selektivni zaviralec Janus kinaz (JAK - Janus Associated Kinases) JAK1 in JAK2 (vrednost IC_{50} za JAK1 encime je 3,3 nmol/l, za JAK2 encime pa 2,8 nmol/l). Te kinaze omogočajo signaliziranje s številnimi citokini in rastnimi dejavniki, ki so pomembni pri hematopoezi in imunski funkciji.

Mielofibroza in prava policitemija sta mieloproliferativni neoplazmi, za kateri vemo, da sta povezani z iztirjenim signaliziranjem s kinazama JAK1 in JAK2. Domnevajo, da so med mehanizmi, ki povzročajo iztirjenost, visoka koncentracija cirkulirajočih citokinov, ki aktivirajo JAK-STAT, mutacije za pridobitev funkcije, kot je mutacija JAK2V617F, in utišanje negativnih regulacijskih mehanizmov. Pri bolnikih z mielofibrozo so opazili iztirjeno signaliziranje z JAK kinazami ne glede na status mutacije JAK2V617F. Mutacije, ki aktivirajo procese signalne poti JAK2 (V617F ali ekson 12) so našli pri več kot 95 % bolnikov s pravo policitemijo.

Ruksolitinib zavira JAK-STAT signaliziranje in proliferacijo celic v od citokinov odvisnih celičnih modelih hematoloških malignomov, pa tudi v celicah Ba/F3, ki so z izražanjem JAK2V617F mutiranega proteina ponovno postale neodvisne od citokinov. Vrednosti IC_{50} za navedene celice so v okviru od 80 do 320 nmol/l.

JAK-STAT signalne poti imajo določeno vlogo pri uravnavanju razvoja, proliferacije in aktivacije več vrst imunskih celic, ki so pomembne pri patogenezi bolezni presadka proti gostitelju.

Farmakodinamični učinki

Ruksolitinib zavira s citokini inducirano fosforilacijo proteina STAT3 v polni krvi zdravih oseb in bolnikov z mielofibrozo oziroma s pravo policitemijo. Ruksolitinib doseže največji obseg zaviranja fosforilacije proteina STAT3 2 uri po odmerjanju, po 8 urah pa se stanje vrne skoraj na izhodiščno raven tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih z mielofibrozo, kar kaže, da se niti matična snov niti aktivni presnovki ne kopičijo v telesu.

Vrednosti s konstitucijskimi simptomi povezanih označevalcev vnetja, kot so TNF α , IL-6 in CRP, ki so bile pri osebah z mielofibrozo ob izhodišču zvišane, so se po zdravljenju z ruksolitinibom znižale. Bolniki z mielofibrozo sčasoma niso postali neodzivni na farmakodinamične učinke ruksolitiniba. Tudi pri bolnikih s pravo policitemijo so bile izhodiščne vrednosti označevalcev vnetja zvišane, po zdravljenju z ruksolitinibom pa so se vrednosti teh označevalcev znižale.

V poglobljeni študiji intervala QT pri zdravih osebah ni bilo nobenih znakov, da bi ruksolitinib podaljševal interval QT/QTc pri odmerjanju v enkratnih odmerkih tudi do supratrapevtskih vrednosti 200 mg, kar kaže na dejstvo, da ruksolitinib ne vpliva na repolarizacijo srca.

Klinična učinkovitost in varnost

Mielofibroza

Pri bolnikih z mielofibrozo (s primarno mielofibrozo, z mielofibrozo pri pravi policitemiji ali z mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji) so izvedli dve randomizirani študiji faze 3 (COMFORT-I in COMFORT-II). V obeh študijah so imeli bolniki povečanje vranice, tipno najmanj 5 cm pod rebnim lokom in kategorijo tveganja srednje stopnje 2 ali visoke v skladu z dokumentom Dogovorjeni kriteriji mednarodne delovne skupine (International Working Group (IWG) Consensus Criteria). Začetni odmerek zdravila Jakavi je bil določen glede na število trombocitov. Bolniki, ki so imeli število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$, niso bili primerni za vključitev v študiji COMFORT, so pa 69 takih bolnikov vključili v študijo EXPAND, odprto študijo faze Ib, ki je bila namenjena določanju ustreznega odmerjanja pri bolnikih, ki so imeli mielofibrozo (primarno mielofibrozo, mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji) in izhodiščno število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ in $< 100 \times 10^9/l$.

COMFORT-I je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana študija s 309 bolniki, ki niso bili odzivni na razpoložljiva zdravila oziroma niso bili primerni za zdravljenje z njimi. Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil delež preiskovancev, pri katerih je po 24 tednih prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti, kar so izmerili s pomočjo magnetno-resonančnega (MR) slikanja ali računalniške tomografije (CT).

Sekundarni cilji opazovanja so vključevali trajanje ohranitve zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti, delež bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥ 50 % zmanjšanja skupne ocene vseh simptomov in spremembe seštevka ocen vseh simptomov od izhodišča do konca 24. tedna, kar so ocenjevali s pomočjo dnevnika s preoblikovanim Obrazcem za ocenjevanje simptomov pri mielofibrozi (MFSAF - Myelofibrosis Symptom Assessment Form), različica 2.0, in celotno preživetje.

COMFORT-II je bila odprta, randomizirana študija z 219 bolniki. Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejeli ruksolitinib ali pa najboljše razpoložljivo zdravljenje. V skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom je 47 % bolnikov prejelo hidroksiureo, 16 % pa glukokortikoide. Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil delež bolnikov, pri katerih je po 48 tednih prišlo do najmanj zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti, kar so izmerili s pomočjo MR ali CT slikanja.

Med sekundarnimi cilji opazovanja sta bila delež bolnikov, pri katerih je po 24 tednih prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti, in trajanje ohranitve zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti.

V študijah COMFORT-I in COMFORT-II so bile osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni ob izhodišču primerljive med obema zdravljenima skupinama.

Preglednica 8 Odstotki bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti po 24 tednih v študiji COMFORT-I oziroma po 48 tednih v študiji COMFORT-II (populacija ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	najboljše razpoložljivo zdravljenje (N=72)
čas opazovanja	po 24 tednih		po 48 tednih	
število (%) preiskovancev z zmanjšanjem volumna vranice za ≥ 35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % interval zaupanja	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
vrednost p	<0,0001		<0,0001	

Do zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti je prišlo pri statistično značilno večjem odstotku bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi (preglednica 8) ne glede na prisotnost oziroma odsotnost mutacije JAK2V617F (preglednica 9) in ne glede na podvrsto bolezni (primarno mielofibrozo, mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji).

Preglednica 9 Odstotki bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti glede na status JAK mutacije (populacija bolnikov za oceno varnosti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		placebo		Jakavi		najboljše razpoložljivo zdravljenje	
status JAK mutacije	poziti- ven (N=113) n (%)	negati- ven (N=40) n (%)	poziti- ven (N=121) n (%)	negati- ven (N=27) n (%)	poziti- ven (N=110) n (%)	negati- ven (N=35) n (%)	poziti- ven (N=49) n (%)	negati- ven. (N=20) n (%)
število (%) oseb z zmanjšanjem volumna vranice za ≥ 35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
čas opazovanja	po 24 tednih				po 48 tednih			

Verjetnost, da se bo odziv vranice na zdravilo Jakavi (zmanjšanje vranice za ≥ 35 %) ohranil najmanj 24 tednov, je bila v študiji COMFORT-I 89 %, v študiji COMFORT-II pa 87 %. Pri tem se je v študiji COMFORT-II pri 52 % bolnikov odziv vranice ohranil najmanj 48 tednov.

V študiji COMFORT-I je pri 45,9 % preiskovancev v skupini z zdravilom Jakavi prišlo do najmanj 50 % izboljšanja skupne ocene vseh simptomov od izhodišča do konca 24. tedna (kar so ocenjevali s pomočjo dnevnika z obrazcem MFSAF različica 2.0) v primerjavi s 5,3 % bolnikov s takim izboljšanjem v skupini s placebom ($p < 0,0001$ pri uporabi testa hi-kvadrat). Po 24 tednih je povprečna sprememba ocene celotnega zdravstvenega stanja po vprašalniku EORTC QLQ-C30 pri uporabi zdravila Jakavi znašala +12,3, pri uporabi placeba pa -3,4 ($p < 0,0001$).

V študiji COMFORT-I je po medianem trajanju spremljanja 34,3 meseca umrlo 27,1 % bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje ruksolitiniba, v primerjavi s 35,1 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje placeba (razmerje ogroženosti: 0,687; 95% IZ 0,459, 1,029; $p = 0,0668$).

V študiji COMFORT-I je po medianem trajanju spremljanja 61,7 meseca umrlo 44,5 % bolnikov med tistimi, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela ruksolitinib (69 od 155 bolnikov) v primerjavi s 53,2 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela placebo (82 od 154 bolnikov). V skupini z ruksolitinibom je bilo tveganje za smrt za 31 % manjše kot v skupini s placebom (razmerje ogroženosti: 0,69; 95% IZ 0,50, 0,96; $p=0,025$).

V študiji COMFORT-II je po medianem trajanju spremljanja 34,7 meseca umrlo 19,9 % bolnikov, ki so bili randomizirani na prejetje ruksolitiniba, v primerjavi s 30,1 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje najboljšega razpoložljivega zdravila (razmerje ogroženosti: 0,48; 95% IZ 0,28, 0,85; $p=0,009$). V obeh študijah so bili vodilni vzrok za manjšo umrljivost v skupinah z ruksolitinibom predvsem rezultati v podskupinah bolnikov po zdravljenju prave policitemije ali esencialne trombocitemije.

V študiji COMFORT-II je po medianem trajanju spremljanja 55,9 meseca umrlo 40,4 % bolnikov med tistimi, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela ruksolitinib (59 od 146 bolnikov) v primerjavi s 47,9 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani v skupino najboljšega razpoložljivega zdravila (35 od 73 bolnikov). V skupini z ruksolitinibom je bilo tveganje za smrt za 33 % manjše kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom (razmerje ogroženosti: 0,67; 95% IZ 0,44, 1,02; $p=0,062$).

Prava policitemija

Randomizirano, odprto, aktivno kontrolirano študijo faze 3 (z oznako RESPONSE) so izvajali pri 222 bolnikih s pravo policitemijo, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje s hidroksiureo ali je niso prenašali po opredelitvi v skladu s kriteriji, ki jih je objavila mednarodna delovna skupina Evropske mreže za levkemije (ELN - European LeukemiaNet). 110 bolnikov so randomizirali v skupino z ruksolitinibom, 112 pa v skupino z najboljšim razpoložljivim zdravilom. Začetni odmerek zdravila Jakavi je bil 10 mg dvakrat na dan. Odmerjanje so nato prilagajali posameznemu bolniku glede na prenašanje in učinkovitost zdravila, pri čemer odmerek ni presegal 25 mg dvakrat na dan. Najboljše razpoložljivo zdravljenje je izbral raziskovalec za vsakega bolnika posamezno, in sicer pri 59,5 % bolnikov hidroksiureo, pri 11,7 % bolnikov interferon oziroma pegilirani interferon, pri 7,2 % bolnikov anagrelid, pri 1,8 % bolnikov pipobroman in pri 15,3 % bolnikov samo opazovanje.

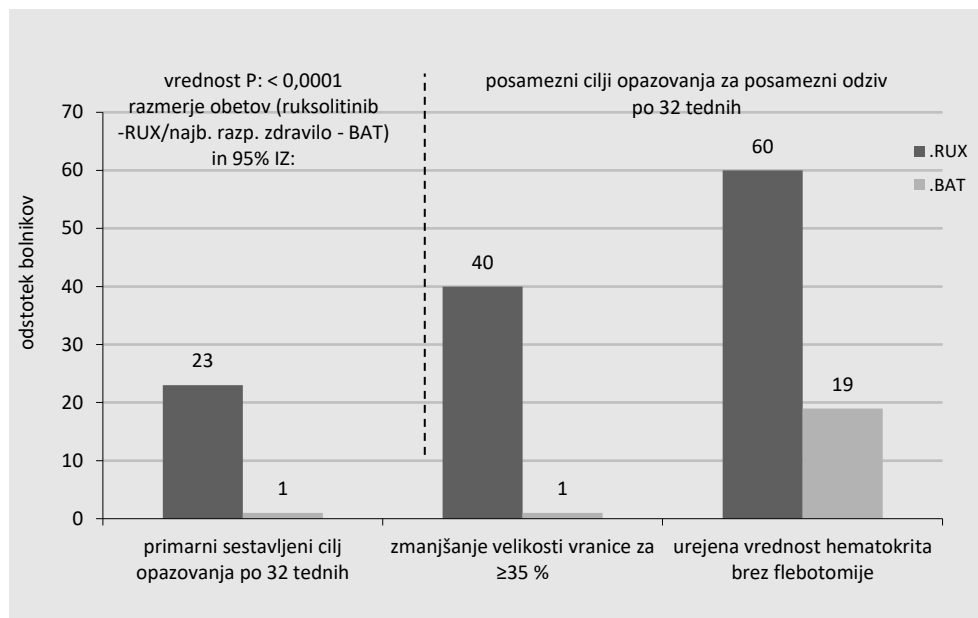
Osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni ob izhodišču so bile primerljive med obema zdravljenima skupinama. Mediana starost bolnikov je bila 60 let (od 33 do 90 let). Bolniki v skupini z ruksolitinibom so imeli diagnozo prave policitemije že mediano 8,2 leta, predhodno pa so prejeli hidroksiureo mediano približno 3 leta. Pri večini bolnikov (>80 %) so že najmanj dvakrat v zadnjih 24 tednih pred presejalnim (screening) obiskom opravili flebotomijo. Podatkov o primerjavi dolgotrajnega preživetja in pogostnosti zapletov pri tej bolezni ni.

Primarni sestavljeni cilj opazovanja je bil delež bolnikov, ki dosežejo ustrezno vrednost hematokrita, tako da niso več primerni za flebotomijo, hkrati pa pri njih po 32 tednih pride do zmanjšanja volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti. Primernost za flebotomijo je bila opredeljena kot potrjena vrednost hematokrita >45 %, torej najmanj za 3 odstotne točke višjo vrednost hematokrita od izhodiščne ali potrjeno vrednost hematokrita >48 % (doseganje nižje vrednosti od obeh možnosti). Med ključnimi sekundarnimi cilji opazovanja sta bila delež bolnikov, ki dosežejo primarni cilj opazovanja in pri katerih bolezen ne napreduje do konca 48. tedna, ter delež bolnikov, ki po 32 tednih dosežejo popolno hematološko remisijo.

V študiji je bil dosežen primarni cilj in v skupini z zdravilom Jakavi je večji delež bolnikov dosegel primarni sestavljeni cilj opazovanja in vsakega od obeh posameznih ciljev. V skupini z zdravilom Jakavi je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni odziv, statistično značilno večji (23 %) v primerjavi z deležem takih bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom (0,9 %) ($p<0,0001$). Urejeno vrednost hematokrita je doseglo 60 % bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi z 18,8 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom. Pri tem je zmanjšanje vranice za ≥ 35 % doseglo 40 % bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi z 0,9 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom (slika 1).

Dosežena sta bila tudi oba ključna sekundarna cilja opazovanja. Delež bolnikov, ki so dosegli popolno hematološko remisijo, je bil v skupini z zdravilom Jakavi 23,6 % v primerjavi z 8,0 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom ($p=0,0013$). Delež bolnikov, ki so dosegli ohranjen primarni odziv po 48. tednu, je bil v skupini z zdravilom Jakavi 20 %, v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom pa 0,9 % ($p<0,0001$).

Slika 1: Bolniki, ki so do 32. tedna dosegli primarni cilj opazovanja in vsakega od obeh posameznih ciljev



Obseg prisotnih simptomov bolezni so ocenjevali s pomočjo elektronskega dnevnika bolnika s skupno oceno simptomov (TSS - Total Symptom Score) na lestvici MPN-SAF, ki je obsegala 14 vprašanj. Po 32 tednih je med bolniki z ruksolitinitibom 49 % bolnikov doseglo najmanj 50 % zmanjšanje obsega simptomov po lestvici TSS-14, 64 % pa po lestvici TSS-5, medtem ko je v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom tovrstni izboljšanje doseglo le 5 % oziroma 11 % bolnikov.

Zaznavanje koristi zdravljenja so ocenjevali z vprašalnikom Bolnikova globalna ocena razlike (PGIC - Patient Global Impression of Change). Med bolniki, ki so prejeli ruksolitinitib, jih je 66 % navajalo izboljšanje že 4 tedne po začetku zdravljenja v primerjavi z 19 % bolnikov, ki so prejeli najboljšo razpoložljivo zdravljenje. Tudi po 32 tednih zdravljenja je izboljšanje zaznalo več bolnikov v skupini z ruksolitinitibom kot v kontrolni skupini (78 % v primerjavi s 33 %).

Nadaljnje analize podatkov iz študije RESPONSE za oceno trajanja odziva so opravili po 80 tednih in po 256 tednih po randomizaciji. Med 25 bolniki, ki so dosegli primarni odziv v 32. tednu, je do 80. tedna prišlo do napredovanja bolezni pri 3 bolnikih, do 256. tedna pa pri 6 bolnikih. Verjetnost za ohranjanje odziva od 32. tedna do 80. tedna je bila 92 %, za ohranjanje odziva do 256. tedna pa 74 % (glejte preglednico 10).

Preglednica 10 Trajanje primarnega odziva v študiji RESPONSE

	do 32. tedna	do 80. tedna	do 256. tedna
primarni odziv dosežen v 32. tednu* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/s	n/s
bolniki z ohranjenim primarnim odzivom	n/s	22/25	19/25
verjetnost za ohranjanje primarnega odziva	n/s	92 %	74 %
* po kriterijih za primarni odziv sestavljenega cilja opazovanja: neprimernost za flebotomijo (urejena vrednost hematokrita) in zmanjšanje volumna vranice za ≥ 35 % od izhodiščne vrednosti n/s: navedba ni smiselna			

Drugo randomizirano, odprto, aktivno kontrolirano študijo faze 3b (študijo RESPONSE 2) so izvajali pri 149 bolnikih s pravo policitemijo, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje s hidroksiureo ali je niso prenašali, vendar niso imeli tipnega povečanja vranice. V študiji je bil dosežen primarni cilj opazovanja, ki je bil opredeljen kot delež bolnikov, ki dosežejo urejeno vrednost hematokrita (tako da niso več primerni za flebotomijo) do konca 28. tedna (62,2 % bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi z 18,7 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem). Dosežen je bil tudi ključni sekundarni cilj opazovanja, ki je bil opredeljen kot delež bolnikov, ki dosežejo popolno hematološko remisijo do konca 28. tedna (23,0 % bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi s 5,3 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem).

Bolezen presadka proti gostitelju

Uporabo zdravila Jakavi so raziskovali v dveh randomiziranih odprtih multicentričnih študijah faze 3 z bolniki, ki so bili stari 12 let ali več in so imeli akutno bolezen presadka proti gostitelju (v študiji REACH2) ali kronično bolezen presadka proti gostitelju (v študiji REACH3) po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (alloSCT - allogeneic haematopoietic stem cell transplantation) in nezadostnem odzivu na zdravljenje s kortikosteroidi in/ali drugimi sistemskimi zdravili. Začetni odmerek zdravila Jakavi je bil 10 mg dvakrat na dan.

Akutna bolezen presadka proti gostitelju

V študiji REACH2 so 309 bolnikov, ki so imeli na kortikosteroide neodzivno akutno bolezen presadka proti gostitelju stopnje II do IV, randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje zdravila Jakavi ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja. Bolnike so stratificirali glede na izraženost akutne bolezni presadka proti gostitelju v času randomizacije. Neodzivnost na kortikosteroide so potrdili, če je pri bolniku prišlo do napredovanja bolezni po najmanj 3 dneh zdravljenja, če ni prišlo do odziva po 7 dneh zdravljenja ali v primeru neuspešnega postopnega zniževanja odmerka kortikosteroida.

Najboljše razpoložljivo zdravljenje je izbral raziskovalec za vsakega bolnika posamezno, vključevalo pa je protitimocitni globulin (ATG), zunajtelesno fotoferezo (ECP - extracorporeal photopheresis), mezenhimske stromalne celice (MSC), nizke odmerke metotreksata (MTX), mofetilmikofenolat (MMF), zaviralce mTOR kinaze (everolimus ali sirolimus), etanercept ali infliksimab.

Poleg zdravila Jakavi ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja so bolniki lahko prejeli standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic, ki je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Ruksolitinib so dodali neprekinjenemu zdravljenju s kortikosteroidi in/ali zaviralci kalcinevrina, kot sta ciklosporin ali takrolimus, in/ali zdravljenju z lokalnimi ali inhalacijskimi kortikosteroidi v skladu s smernicami v posamezni ustanovi.

Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki, ki so za akutno bolezen presadka proti gostitelju prejeli eno predhodno sistemsko zdravljenje z zdravilom, ki ni bilo kortikosteroid ali zaviralec kalcinevrina. Poleg zdravljenja s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina so bolniki lahko nadaljevali z zdravljenjem

z zdravilom, ki so ga predhodno prejeli zaradi akutne bolezni presadka proti gostitelju, če so to zdravilo prejeli za profilakso akutne bolezni presadka proti gostitelju (kar pomeni, da so ga začeli jemati pred postavitvijo diagnoze akutne bolezni presadka proti gostitelju) v skladu s splošno sprejeto zdravniško prakso.

Bolniki, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje, so po 28. dnevu lahko prešli na prejemanje ruksolitiniba, če so ustrezali naslednjim kriterijem:

- če na 28. dan niso dosegli odziva, ki je bil opredeljen za primarni cilj opazovanja (popolni odziv [CR – complete response] ali delni odziv [PR – partial response]),
- ALI je pri njih kasneje prišlo do izgube odziva in so ustrezali kriterijem za napredovanje bolezni, mešan odziv ali odsotnost odziva, zaradi česar so potrebovali novo dodatno sistemsko imunosupresivno zdravljenje za akutno bolezen presadka proti gostitelju,
- IN niso imeli znakov oziroma simptomov kronične bolezni presadka proti gostitelju.

Za bolnike z odzivom je bilo po obisku na 56. dan dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja zdravila Jakavi.

Osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni ob izhodišču so bile primerljive med obema zdravljenima skupinama. Mediana starost bolnikov je bila 54 let (od 12 do 73 let). Med bolniki, ki so bili vključeni v študijo, je bilo 2,9 % adolescentnih bolnikov, 59,2 % bolnikov moškega spola in 68,9 % bolnikov bele rase. Pri večini vključenih bolnikov je bila osnovna bolezen maligna.

Izraženost akutne bolezni presadka proti gostitelju stopnje II so ugotavljali pri 34 % in 34 %, stopnje III pri 46 % in 47 % in stopnje IV pri 20 % in 19 % bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi oziroma v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Razlogi za opredelitev za nezadosten odziv na kortikosteroide pri bolnikih v skupini z zdravilom Jakavi in v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem so bili: i) nezmožnost doseganja odziva po 7 dneh zdravljenja s kortikosteroidi (46,8 % oziroma 40,6 %), ii) neuspešno postopno zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov (30,5 % oziroma 31,6 %) ali iii) napredovanje bolezni po 3 dneh zdravljenja (22,7 % oziroma 27,7 %).

Med vsemi bolniki sta bila v akutno bolezen presadka proti gostitelju najpogostejše zajeta naslednja organa: koža (54,0 %) in spodnji del prebavnega trakta (68,3 %). V skupini z zdravilom Jakavi je imelo akutno bolezen presadka proti gostitelju z zajetostjo kože (60,4 %) ali jeter (23,4 %) več bolnikov kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (koža: 47,7 % in jeter: 16,1 %).

Najpogostejše uporabljena predhodna sistemska zdravila za akutno bolezen presadka proti gostitelju so bili kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina (49,4 % v skupini z zdravilom Jakavi in 49,0 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem).

Primarni cilj opazovanja je bila celokupna stopnja odziva (ORR - overall response rate) na 28. dan, ki je bila opredeljena kot delež tistih bolnikov v vsaki od skupin, ki so dosegli popolni odziv ali delni odziv brez potrebe po dodatnem sistemskem zdravljenju zaradi zgodnjega napredovanja bolezni, mešanega odziva ali odsotnosti odziva glede na oceno raziskovalca po kriterijih, ki jih je postavil Harris s sod. (2016).

Ključni sekundarni cilj opazovanja je bil delež bolnikov, ki so dosegli popolni ali delni odziv na 28. dan in ohranili popolni ali delni odziv na 56. dan.

V študiji REACH2 je bil dosežen primarni cilj opazovanja. Celokupna stopnja odziva na 28. dan je bila v skupini z zdravilom Jakavi višja (62,3 %) kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (39,4 %). Razlika med obema skupinama je bila statistično značilna (stratificiran Cochrane-Mantel-Haenszelov test $p < 0,0001$, dvostranski, razmerje obetov: 2,64; 95-odstotni IZ: 1,65, 4,22).

Tudi delež bolnikov s popolnim odzivom je bil v skupini z zdravilom Jakavi večji (34,4 %) kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (19,4 %).

Celokupna stopnja odziva na 28. dan je bila v skupini z zdravilom Jakavi 76 % pri boleznih presadka proti gostitelju stopnje II, 56 % pri boleznih presadka proti gostitelju stopnje III in 53 % pri boleznih presadka proti gostitelju stopnje IV, v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem pa 51 % pri boleznih presadka proti gostitelju stopnje II, 38 % pri boleznih presadka proti gostitelju stopnje III in 23 % pri boleznih presadka proti gostitelju stopnje IV.

Med bolniki brez odziva na 28. dan je prišlo do napredovanja bolezni pri 2,6 % v skupini z zdravilom Jakavi in pri 8,4 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Skupni rezultati so prikazani v preglednici 11.

Preglednica 11 Celokupna stopnja odziva na 28. dan v študiji REACH2

	Jakavi N=154		Najboljše razpoložljivo zdravljenje N=155	
	n (%)	95-odstotni IZ	n (%)	95-odstotni IZ
celokupni odziv	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
razmerje obojestransko (95-odstotni IZ)	2,64 (1,65, 4,22)			
vrednost p (dvostranska)	p <0,0001			
popolni odziv	53 (34,4)		30 (19,4)	
delni odziv	43 (27,9)		31 (20,0)	

V študiji je bil dosežen sekundarni cilj opazovanja na osnovi podatkov primarne analize. Dolgotrajna stopnja celokupnega odziva na 56. dan je bila 39,6 % (95-odstotni IZ: 31,8, 47,8) v skupini z zdravilom Jakavi in 21,9 % (95-odstotni IZ: 15,7, 29,3) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. Razlika med obema zdravljenjema skupinama je bila statistično značilna (razmerje obojestransko: 2,38; 95-odstotni IZ: 1,43, 3,94; p=0,0007). Delež bolnikov s popolnim odzivom je bil 26,6 % v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi s 16,1 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. V celoti je 49 bolnikov (31,6 %), ki so bili sprva randomizirani v skupino z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem, prešlo v skupino z zdravilom Jakavi.

Kronična bolezen presadka proti gostitelju

V študiji REACH3 so 329 bolnikov, ki so imeli zmerno ali hudo na kortikosteroide neodzivno kronično bolezen presadka proti gostitelju, randomizirali v razmerju 1:1 na prejetje zdravila Jakavi ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja. Bolnike so stratificirali glede na izraženost kronične bolezni presadka proti gostitelju v času randomizacije. Neodzivnost na kortikosteroide so potrdili, če pri bolniku ni prišlo do odziva ali je prišlo do napredovanja bolezni po 7 dneh ali če je bolezen vztrajala 4 tedne ali je bilo postopno zniževanje odmerka kortikosteroida dvakrat neuspešno.

Najboljše razpoložljivo zdravljenje je izbral raziskovalec za vsakega bolnika posamezno, vključevalo pa je zunajtelesno fotoferezo, nizke odmerke metotreksata, mofetilmikofenolat, zaviralce mTOR kinaze (everolimus ali sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib ali ibrutinib.

Poleg zdravila Jakavi ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja so bolniki lahko prejeli standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic, ki je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Bolnikom je bilo dovoljeno nuditi neprekinjeno zdravljenje s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina, kot sta ciklosporin ali takrolimus, ter zdravljenje z lokalnimi ali inhalacijskimi kortikosteroidi v skladu s smernicami v posamezni ustanovi.

Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki, ki so za kronično boleznijo presadka proti gostitelju prejeli eno predhodno sistemsko zdravljenje z zdravilom, ki ni bilo kortikosteroid in/ali zaviralec kalcinevrina. Poleg zdravljenja s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina so bolniki lahko nadaljevali z

zdravljenjem z zdravilom, ki so ga predhodno prejeli zaradi kronične bolezni presadka proti gostitelju, če so to zdravilo prejeli za profilakso kronične bolezni presadka proti gostitelju (kar pomeni, da so ga začeli jemati pred postavitvijo diagnoze kronične bolezni presadka proti gostitelju) v skladu s splošno sprejeto zdravniško prakso.

Bolniki, ki so prejeli najboljše razpoložljivo zdravljenje, so na 169. dan in kasneje lahko prešli na prejetje ruksolitiniba, in sicer zaradi napredovanja bolezni, mešanega ali nespremenjenega odziva, zaradi toksičnega delovanja najboljšega razpoložljivega zdravljenja ali zaradi izbruha kronične bolezni presadka proti gostitelju.

Ni znano, kakšna je učinkovitost pri bolnikih, pri katerih akutna bolezen presadka proti gostitelju preide v kronično brez postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov in kateregakoli sistemskega zdravila. Ni znano, kakšna je učinkovitost pri akutni ali kronični bolezni presadka proti gostitelju po infuziji limfocitov darovalca (DLI - donor lymphocyte infusion) in pri bolnikih, ki niso prenašali zdravljenja s steroidi.

Po obisku na 169. dan je bilo dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja zdravila Jakavi.

Osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile primerljive med obema zdravljenima skupinama. Mediana starost bolnikov je bila 49 let (od 12 do 76 let). Med bolniki, ki so bili vključeni v študijo, je bilo 3,6 % adolescentnih bolnikov, 61,1 % bolnikov moškega spola in 75,4 % bolnikov bele rase. Pri večini vključenih bolnikov je bila osnovna bolezen maligna.

Izraženost na kortikosteroide neodzivne kronične bolezni presadka proti gostitelju ob postavitvi diagnoze je bila primerljiva med obema zdravljenima skupinama: in sicer je bila zmerna pri 41 % in 45 % ter huda pri 59 % in 55 % bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi oziroma v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Razlogi za opredelitev za nezadosten odziv na kortikosteroide pri bolnikih v skupini z zdravilom Jakavi in v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem so bili: i) nedoseganje odziva ali napredovanje bolezni po najmanj 7 dneh zdravljenja s kortikosteroidi v ekvivalentu 1 mg/kg/dan prednizona (37,6 % oziroma 44,5 %), ii) vztrajanje bolezni po 4 tednih odmerjanja 0,5 mg/kg/dan (35,2 % oziroma 25,6 %) ali iii) odvisnost od kortikosteroidov (27,3 % oziroma 29,9 %).

Med vsemi bolniki je bila koža zajeta pri 73 % bolnikov in pljuča pri 45 % bolnikov v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi z zajetostjo kože pri 69 % bolnikov in pljuč pri 41 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Najpogosteje uporabljana predhodna sistemska zdravila za kronično bolezen presadka proti gostitelju so bili kortikosteroidi samostojno (43 % v skupini z zdravilom Jakavi in 49 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem) in kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina (41 % v skupini z zdravilom Jakavi in 42 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem).

Primarni cilj opazovanja je bila celokupna stopnja odziva na 169. dan, ki je bila opredeljena kot delež tistih bolnikov v vsaki od skupin, ki so dosegli popolni odziv ali delni odziv brez potrebe po dodatnem sistemskega zdravljenju zaradi zgodnjega napredovanja bolezni, mešanega odziva ali odsotnosti odziva glede na oceno raziskovalca po kriterijih Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH - National Institutes of Health).

Ključni sekundarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez neuspeha (FFS - failure free survival), ki je sestavljen iz opazovanja časa do dogodka in se nanaša na tistega izmed naslednjih dogodkov, ki se zgodi najprej i) poslabšanje ali ponovitev osnovne bolezni ali smrt zaradi osnovne bolezni, ii) smrt brez poslabšanja osnovne bolezni ali iii) dodajanje ali uvedba drugega sistemskega zdravljenja za kronično bolezen presadka proti gostitelju.

V študiji REACH3 je bil dosežen primarni cilj opazovanja. V času primarne analize (presečni datum zbiranja podatkov: 8. maj 2020) je bila stopnja celokupnega odziva v 24. tednu višja v skupini z

zdravilom Jakavi (49,7 %) kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (25,6 %). Razlika med obema zdravljenima skupinama je bila statistično značilna (stratificiran Cochrane-Mantel-Haenszelov test $p < 0,0001$, dvostranski, razmerje obetov: 2,99; 95-odstotni IZ: 1,86, 4,80). Rezultati so prikazani v preglednici 12.

Med bolniki brez odziva na 169. dan je prišlo do napredovanja bolezni pri 2,4 % v skupini z zdravilom Jakavi in pri 12,8 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Preglednica 12 Celokupna stopnja odziva na 169. dan v študiji REACH3

	Jakavi N=165		Najboljše razpoložljivo zdravljenje N=164	
	n (%)	95-odstotni IZ	n (%)	95-odstotni IZ
celokupni odziv	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
razmerje obetov (95-odstotni IZ)	2,99 (1,86, 4,80)			
vrednost p (dvostranska)	$p < 0,0001$			
popolni odziv	11 (6,7)		5 (3,0)	
delni odziv	71 (43,0)		37 (22,6)	

Rezultati ključnega sekundarnega cilja opazovanja preživetja brez neuspeha kažejo statistično značilno 63-odstotno zmanjšanje tveganja pri uporabi zdravila Jakavi v primerjavi z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (razmerje ogroženosti: 0,370; 95-odstotni IZ: 0,268, 0,510, $p < 0,0001$). Po 6 mesecih je pri večini dogodkov za oceno preživetja brez neuspeha šlo za “dodajanje ali uvedbo drugega systemskega zdravljenja za kronično bolezen presadka proti gostitelju” (verjetnost za ta dogodek je bila 13,4 % v skupini z zdravilom Jakavi in 48,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem). Rezultati za “poslabšanje osnovne bolezni” so bili 2,46 % v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi z 2,57 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem, za smrt brez poslabšanja osnovne bolezni (NRM - non-relapse mortality) pa 9,19 % v skupini z zdravilom Jakavi v primerjavi s 4,46 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. V okviru podatkov, ki se nanašajo samo na smrt brez poslabšanja osnovne bolezni, niso opazali razlike v kumulativni incidenci med obema zdravljenima skupinama.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Jakavi za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja mielofibroze in prave policitemije. Za pediatrične bolnike, stare več kot 2 leti, ki imajo bolezen presadka proti gostitelju, varnost in učinkovitost zdravila Jakavi podpirajo rezultati randomiziranih študij faze 3 REACH2 in REACH3 in dveh odprtih študij faze 2 s po eno študijsko skupino REACH4 in REACH5 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Zasnova študije z eno samo študijsko skupino ne omogoča presoje, koliko k celotni učinkovitosti prispeva sam ruksolitinib.

Akutna bolezen presadka proti gostitelju

V študiji REACH4 so 45 pediatričnih bolnikov z akutno boleznijo presadka proti gostitelju stopnje II do IV zdravili z zdravilom Jakavi in kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina ali brez njih za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike zdravila Jakavi. Bolniki so bili vključeni v 4 skupine glede na starost (skupina 1 [od ≥ 12 let do < 18 let, N=18], skupina 2 [od ≥ 6 let do < 12 let, N=12], skupina 3 [od ≥ 2 leti do < 6 let, N=15] in skupina 4 [≥ 28 dni do < 2 leti, N=0]). Preizkušali so naslednje odmerke: 10 mg dvakrat na dan v skupini 1, 5 mg dvakrat na dan v skupini 2 in 4 mg/m² dvakrat na dan v skupini 3, bolnike pa so zdravili 24 tednov ali do predčasne prekinitve zdravljenja. Zdravilo Jakavi so bolnikom odmerjali bodisi v obliki 5-miligramskih tablet ali v obliki kapsul/peroralne raztopine pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 12 let.

V študijo so vključili bolnike, ki so imeli na kortikosteroide neodzivno ali predhodno nezdravljeno bolezen. Bolniki so bili opredeljeni kot neodzivni na kortikosteroide po kriterijih, veljavnih v

posamezni ustanovi, ali po presoji zdravnika, če kriteriji v ustanovi niso bili opredeljeni. Pri tem so smeli bolniki poleg kortikosteroidov prejemati največ eno dodatno predhodno sistemsko zdravljenje za akutno bolezen presadka proti gostitelju. Bolniki so bili opredeljeni kot predhodno nezdravljeni, če za akutno bolezen presadka proti gostitelju niso prejemali nobenega predhodnega sistema zdravljenja (razen največ 72-urnega predhodnega sistema kortikosteroidnega zdravljenja z metilprednizolonom ali ekvivalentom po začetku akutne bolezni presadka proti gostitelju). Poleg zdravila Jakavi so bolniki lahko prejemali sistemske kortikosteroide in/ali zaviralce kalcinevrina (ciklosporin ali takrolimus) in lokalne kortikosteroide v skladu s smernicami v posamezni ustanovi. V študiji REACH4 je 40 bolnikov (88,9 %) sočasno prejemalo zaviralce kalcinevrina. Bolniki so lahko prejemali tudi standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi matičnih celic, ki je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Če na 28. dan niso opazili odziva na zdravljenje akutne bolezni presadka proti gostitelju, so morali zdravilo Jakavi bolniku ukiniti.

Po obisku na 56. dan je bilo dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja zdravila Jakavi.

62,2 % (n=28) bolnikov je bilo moškega spola, 37,8 % (n=17) pa ženskega. Pri skupno 27 bolnikih (60,0 %) je bila osnovna bolezen maligna, najpogosteje je šlo za levkemijo (26 bolnikov, 57,8 %). Izmed 45 pediatričnih bolnikov vključenih v študijo REACH4 jih je 13 (28,9 %) imelo predhodno nezdravljeno akutno bolezen presadka proti gostitelju, 32 (71,1 %) pa na kortikosteroide neodzivno akutno bolezen presadka proti gostitelju. Ob izhodišču so pri 64,4 % bolnikov ugotavljali izraženost akutne bolezni presadka proti gostitelju stopnje II, pri 26,7 % stopnje III in pri 8,9 % stopnje IV.

V študiji REACH4 je bila pri vseh bolnikih skupaj celokupna stopnja odziva na 28. dan (primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti) 84,4 % (90-odstotni IZ: 72,8, 92,5), pri čemer je popolni odziv doseglo 48,9 % bolnikov, delni odziv pa 35,6 % bolnikov. Glede na status pred zdravljenjem v študiji je bila pri bolnikih z na kortikosteroide neodzivno boleznijo stopnja celokupnega odziva na 28. dan 90,6 %.

V študiji REACH4 je bila pri vseh bolnikih skupaj stopnja dolgotrajnega odziva na 56. dan (ključni sekundarni cilj opazovanja), ki pomeni delež bolnikov, ki so do 28. dne dosegli popolni ali delni odziv in ohranili popolni oziroma delni odziv do 56. dne, 66,7 %, pri čemer je bila pri bolnikih z na kortikosteroide neodzivno boleznijo 68,8 %.

Kronična bolezen presadka proti gostitelju

V študiji REACH5 so 45 pediatričnih bolnikov z zmerno ali hudo kronično boleznijo presadka proti gostitelju zdravili z zdravilom Jakavi in kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina ali brez njih za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike zdravila Jakavi. Bolniki so bili vključeni v 4 skupine glede na starost (skupina 1 [od ≥12 let do <18 let, N=22], skupina 2 [od ≥6 let do <12 let, N=16], skupina 3 [od ≥2 leti do <6 let, N=7] in skupina 4 [≥28 dni do <2 leti, N=0]). Preizkušali so naslednje odmerke: 10 mg dvakrat na dan v skupini 1, 5 mg dvakrat na dan v skupini 2 in 4 mg/m² dvakrat na dan v skupini 3, bolniki pa so prejeli 39 ciklov/156 tednov zdravljenja ali pa so zdravljenje prekinili predčasno. Zdravilo Jakavi so bolnikom odmerjali bodisi v obliki 5-miligramskih tablet ali v obliki peroralne raztopine pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 12 let.

V študijo so vključili bolnike, ki so imeli na kortikosteroide neodzivno ali predhodno nezdravljeno bolezen. Bolniki so bili opredeljeni kot neodzivni na kortikosteroide po kriterijih, veljavnih v posamezni ustanovi, ali po presoji zdravnika, če kriteriji v ustanovi niso bili opredeljeni. Pri tem so smeli bolniki poleg kortikosteroidov prejemati dodatno predhodno sistemsko zdravljenje za kronično bolezen presadka proti gostitelju. Bolniki so bili opredeljeni kot predhodno nezdravljeni, če za kronično bolezen presadka proti gostitelju niso prejemali nobenega predhodnega sistema zdravljenja (razen največ 72-urnega predhodnega sistema kortikosteroidnega zdravljenja z metilprednizolonom ali ekvivalentom po začetku kronične bolezni presadka proti gostitelju). Poleg zdravila Jakavi so bolniki še naprej lahko prejemali sistemske kortikosteroide in/ali zaviralce kalcinevrina (ciklosporin ali takrolimus) in lokalne kortikosteroide v skladu s smernicami v posamezni ustanovi. V študiji REACH5 je 23 bolnikov (51,1 %) sočasno prejemalo zaviralce kalcinevrina. Bolniki so lahko prejemali tudi standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi matičnih celic, ki

je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Če na 169. dan niso opazili odziva na zdravljenje kronične bolezni presadka proti gostitelju, so morali zdravilo Jakavi bolniku ukiniti.

Po obisku na 169. dan je bilo dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja zdravila Jakavi.

64,4 % (n=29) bolnikov je bilo moškega spola, 35,6 % (n=16) pa ženskega. 30 bolnikov (66,7 %) je imelo v predpresaditveni anamnezi osnovno maligno bolezen, najpogosteje je šlo za levkemijo (27 bolnikov, 60 %).

Izmed 45 pediatričnih bolnikov, vključenih v študijo REACH5, jih je 17 (37,8 %) imelo predhodno nezdravljeno kronično bolezen presadka proti gostitelju, 28 (62,2 %) pa na kortikosteroide neodzivno kronično bolezen presadka proti gostitelju. Hudo obliko bolezni je imelo 62,2 % bolnikov, zmerno pa 37,8 %. Pri enaintridesetih bolnikih (68,9 %) je šlo za prizadetost kože, pri osemnajstih (40 %) za prizadetost ust in pri štirinajstih (31,1 %) za prizadetost pljuč.

Pri vseh pediatričnih bolnikih v študiji REACH5 je bila celokupna stopnja odziva na 169. dan (primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti) 40 % (90-odstotni IZ: 27,7; 53,3), pri čemer je bila pri bolnikih z na kortikosteroide neodzivno boleznijo 39,3 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po Biofarmaceutskem sistemu klasifikacije (BCS - Biopharmaceutical Classification System) sodi ruksolitinib v 1. razred spojin z dobro permeabilnostjo, dobro topnostjo in hitrim raztapljanjem. V kliničnih študijah se je ruksolitinib po peroralnem vnosu hitro absorbiral in dosegel najvišjo koncentracijo (C_{max}) v plazmi približno 1 uro po odmerjanju. Po rezultatih študije masnega ravnovesja pri ljudeh je po peroralnem vnosu ruksolitiniba absorpcija ruksolitiniba oziroma njegovih presnovkov v pogojih prvega prehoda znašala 95 % ali več. Povprečna najvišja koncentracija (C_{max}) ruksolitiniba in skupna izpostavljenost ruksolitinibu (AUC) sta naraščali sorazmerno z višanjem enkratnih odmerkov od 5 do 200 mg. Po zaužitju ruksolitiniba skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob ni prišlo do klinično pomembnih sprememb farmakokinetičnih lastnosti ruksolitiniba. Pri odmerjanju skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob se je povprečna vrednost C_{max} zmerno znižala (za 24 %), medtem ko se povprečna vrednost AUC skorajda ni spremenila (povečala se je za 4 %).

Porazdelitev

Pri bolnikih z mielofibrozo in bolnikih s pravo policitemijo je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 75 litrov, pri adolescentnih in odraslih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju 67,5 litra, pri adolescentnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju pa 60,9 litra. Pri pediatričnih bolnikih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju in telesno površino (BSA - body surface area) manj kot 1 m² je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 30 litrov. *In vitro* se ruksolitinib pri koncentracijah, ki so klinično pomembne, v približno 97 % veže na beljakovine v plazmi, večinoma na albumine. Rezultati študije z avtoradiografijo celega telesa na podganah so pokazali, da ruksolitinib ne prehaja krvno-možganske pregrade.

Biotransformacija

Ruksolitinib se presnavlja zlasti s CYP3A4 (>50 %), del pa prispeva tudi CYP2C9. Pri človeku je v plazmi v največji meri prisotna matična učinkovina, ki predstavlja približno 60 % vseh z zdravilom povezanih snovi v krvnem obtoku. V plazmi sta prisotna dva glavna aktivna presnovka, ki predstavljata 25 % in 11 % AUC matične učinkovine. Ta dva presnovka izražata tudi od ene petine do ene polovice z encimi JAK povezane farmakološke aktivnosti matične učinkovine. Vsi aktivni presnovki skupaj prispevajo 18 % skupne farmakodinamične aktivnosti ruksolitiniba. Po podatkih študij *in vitro* ruksolitinib v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP1A2, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 in ni močan induktor CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Po *in vitro* podatkih ruksolitinib lahko zavira P-glikoprotein in BCRP.

Izločanje

Ruksolitinib se večinoma izloča s pomočjo metabolizma. Povprečen razpolovni čas izločanja ruksolitiniba je približno 3 ure. Pri zdravih odraslih osebah se je po enkratnem peroralnem odmerku s [¹⁴C]-označenega ruksolitiniba ta večinoma izločil s pomočjo presnove, pri čemer se je 74 % radioaktivnih snovi izločilo z urinom, 22 % pa z blatom. Nespremenjena matična učinkovina je predstavljala manj kot 1 % vseh izločenih radioaktivnih snovi.

Linearnost/nelinearnost

Sorazmernost velikosti odmerka so dokazali v študijah tako enkratnih kot večkratnih odmerkov.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv starosti, spola ali rase

Po podatkih študij pri zdravih osebah niso opazili pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih ruksolitiniba glede na spol ali raso.

Populacijska farmakokinetika

Pri vrednotenju populacijske farmakokinetike pri bolnikih z mielofibrozo se ni pokazala nikakršna povezava med očistkom zdravila po peroralnem vnosu in starostjo ali raso bolnika. Pri bolnikih z mielofibrozo je predviden očistek po peroralnem vnosu pri ženskah znašal 17,7 l/h, pri moških pa 22,1 l/h, pri čemer je znašala interindividualna variabilnost 39 %. Pri bolnikih s pravo policitemijo je znašal očistek zdravila 12,7 l/h, pri čemer je znašala interindividualna variabilnost 42 %. Povezanosti med očistkom zdravila po peroralnem vnosu in spolom, starostjo ali raso bolnika pri oceni populacijske farmakokinetike bolnikov s pravo policitemijo niso opazili. Pri adolescentnih in odraslih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju je bil očistek 10,4 l/h, pri adolescentnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju pa 7,8 l/h, interindividualna variabilnost je pri tem znašala 49 %. Pri pediatričnih bolnikih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju in telesno površino manj kot 1 m² je bil očistek med 6,5 in 7 l/h. Pri vrednotenju populacijske farmakokinetike pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju se ni pokazala nikakršna povezava med očistkom zdravila po peroralnem vnosu in spolom, starostjo ali raso bolnika. Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju je bila pri odmerjanju 10 mg dvakrat na dan izpostavljenost zdravilu večja pri bolnikih z majhno telesno površino. Pri bolnikih s telesno površino 1 m², 1,25 m² oziroma 1,5 m² je bila pričakovana povprečna vrednost izpostavljenosti (AUC) za 31 %, 22 % oziroma 12 % večja kot pri običajni odrasli osebi (1,79 m²).

Pediatrična populacija

Farmakokinetični parametri zdravila Jakavi pri pediatričnih bolnikih z mielofibrozo ali pravo policitemijo, starih <18 let, niso bili ugotovljeni.

Tako kot pri odraslih bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju se je tudi pri pediatričnih bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju ruksolitinib po peroralnem odmerjanju hitro absorbiral. Pri odmerjanju 5 mg dvakrat na dan otrokom, ki so bili stari med 6 in 11 let, je bila dosežena primerljiva izpostavljenost kot pri odmerjanju 10 mg dvakrat na dan pri mladostnikih in odraslih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju, kar potrjuje pristop prilagajanja odmerka za doseganje enakovredne izpostavljenosti, ki je bil uporabljen kot del predpostavke pri ekstrapolaciji. Pri otrocih, ki so stari med 2 in 5 let in imajo akutno ali kronično bolezen presadka proti gostitelju, je v skladu s pristopom prilagajanja odmerka za doseg enakovredne izpostavljenosti ustrezno odmerjanje 8 mg/m² dvakrat na dan.

Uporabe ruksolitiniba pri pediatričnih bolnikih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju, starih manj kot 2 leti, niso ovrednotili, zato so za oceno izpostavljenosti pri teh bolnikih

uporabili modeliranje, ki upošteva s starostjo povezane posebnosti pri mlajših bolnikih in temelji na podatkih odraslih bolnikov.

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize združenih podatkov pediatričnih bolnikov z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju se očistek ruksolitiniba zmanjšuje z manjšanjem telesne površine. Po korekciji prispevka telesne površine drugi demografski dejavniki, kot so starost, telesna masa in indeks telesne mase, niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ruksolitinibu.

Okvara ledvic

Delovanje ledvic so določali po metodi Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) in glede na vrednost kreatinina v urinu. Po odmerjanju enkratnega odmerka 25 mg je bila izpostavljenost ruksolitinibu podobna pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic in pri osebah z normalno ledvično funkcijo. Vrednosti AUC presnovkov ruksolitiniba v plazmi pa so se zviševale z večjo izraženostjo ledvične okvare in so bile najizraziteje zvišane pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Ni znano, ali je povečana izpostavljenost presnovkom za bolnika lahko nevarna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo je priporočeno prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 4.2). Pri odmerjanju zdravila samo na dializne dni je izpostavljenost presnovkom manjša kot sicer, hkrati pa je manjši tudi farmakodinamični učinek zdravila, zlasti v dneh med dializnimi postopki.

Okvara jeter

Po odmerjanju enkratnega odmerka 25 mg pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter je bila povprečna vrednost AUC pri bolnikih z blago okvaro jeter višja za 87 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter za 28 % in pri tistih s hudo okvaro jeter za 65 % v primerjavi z vrednostjo pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo. Med vrednostjo AUC in stopnjo okvare jeter po lestvici Child-Pugh ni bilo jasne povezave. Pri bolnikih z okvaro jeter je bil končni razpolovni čas izločanja daljši kot pri zdravih kontrolah (4,1 do 5,0 ur v primerjavi z 2,8 ure). Pri bolnikih z okvaro jeter, ki imajo mielofibrozo ali pravo policitemijo, je priporočeno približno 50 % zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju in okvaro jeter, ki ni povezana z boleznijo presadka proti gostitelju, je treba začetni odmerek ruksolitiniba znižati za 50 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ruksolitinib so ocenjevali v študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ter v študiji kancerogenega potenciala. V študijah s ponavljajočimi se odmerki so bili med tarčnimi organi, ki so povezani s farmakološkim delovanjem ruksolitiniba, kostni mozeg, periferna kri in limfatična tkiva. Pri psih so opazili okužbe, ki so navadno povezane z imunosupresijo. V telemetrični študiji na psih so opazili neželeno znižanje krvnega tlaka in sočasno zvišanje srčne frekvence, v respiratorni študiji na podganah pa so opazili neželeno zmanjšanje minutnega volumna srca. Mejne vrednosti koncentracije brez neželenih učinkov (na osnovi C_{max} nevezane učinkovine) so bile v študijah s psi 15,7-krat višje, v študijah s podganami pa 10,4-krat višje od najvišjega priporočenega odmerka 25 mg dvakrat na dan pri ljudeh. Pri ocenjevanju nevrofarmakološkega delovanja ruksolitiniba niso opazili nobenih učinkov.

V študijah na podganjih mladičih je odmerjanje ruksolitiniba vplivalo na rast in vrednosti kostnih parametrov. Zmanjšano rast kosti so opazili pri odmerjanju ≥ 5 mg/kg/dan, če so z odmerjanjem začeli 7. dan po rojstvu (kar je primerljivo z obdobjem novorojenčka pri človeku), in pri odmerjanju ≥ 15 mg/kg/dan, če so z odmerjanjem začeli 14. ali 21. dan po rojstvu (kar je primerljivo z obdobjem malčka v starosti od 1 do 3 let pri človeku). Pri podganah so pri odmerjanju ≥ 30 mg/kg/dan opisovali zlome in predčasno prenehanje zdravljenja, če so z odmerjanjem začeli 7. dan po rojstvu. Pri podganjih mladičih, pri katerih so z odmerjanjem začeli že 7. dan po rojstvu, je bila izpostavljenost učinkovini pri ravni odmerjanja brez pomembnih neželenih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) na osnovi AUC 0,3-krat tolikšna kot pri odraslih bolnikih pri odmerjanju 25 mg dvakrat na dan, do zmanjšanja rasti kosti in do zlomov pa je prihajalo pri izpostavljenostih, ki so bile 1,5 oziroma 13-krat tolikšne kot pri odraslih bolnikih pri odmerjanju 25 mg dvakrat na dan. Ti učinki so

bili večinoma bolj izraženi, če so z odmerjanjem začeli bolj zgodaj po rojstvu. Razen vpliva na razvoj kosti so bili učinki ruksolitiniba pri podganjih mladičih podobni kot pri odraslih podganah. Podganji mladiči so bolj občutljivi na toksično delovanje ruksolitiniba kot odrasle podgane.

V študijah na živalih je ruksolitinib zmanjšal telesno maso ploda in povečal pogostnost smrti zarodka po nidaciji. Pri podganah in kuncih niso opazali nobenih znakov teratogenega delovanja, vendar so bile meje izpostavljenosti zdravilu pri tem nizke v primerjavi z največjim kliničnim odmerkom, zato ti rezultati nimajo večjega pomena za uporabo pri ljudeh. Vpliva na plodnost niso opazali. V študiji razvoja v antenatalnem in postnatalnem obdobju so opazali nekoliko podaljšano trajanje gestacije, zmanjšano število mest za nidacijo in zmanjšano število skotenih mladičev. Pri mladičih so opazali manjšo povprečno telesno maso ob rojstvu in krajše obdobje zmanjšane pridobivanja povprečne telesne mase. Pri doječih podganah so se ruksolitinib in/ali njegovi presnovki izločali v mleko v koncentraciji, ki je bila 13-krat višja od koncentracije v plazmi samic. Ruksolitinib ni bil mutagen ali klastogen. Ruksolitinib prav tako ni bil kancerogen v modelu Tg.rasH2 transgenskih miši.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K30
hidroksipropilceluloza 300 do 600 cps
laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVDC/aluminijev pretisni omot v pakiranju, ki vsebuje 14 ali 56 tablet, oziroma v skupnem pakiranju, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jakavi 5 mg tablete
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg tablete
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg tablete
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg tablete
EU/1/12/773/010-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgust 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. junij 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.