CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoruten, 5 mg, tabletki
Xoruten, 10 mg, tabletki
Xoruten, 15 mg, tabletki
Xoruten, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xoruten, 5 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci ruksolitynibu chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 71 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Xoruten, 10 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci ruksolitynibu chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 143 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Xoruten, 15 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci ruksolitynibu chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 214 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Xoruten 20 mg tabletki
Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci ruksolitynibu chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 285 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Xoruten, 5 mg, tabletki
Biała lub biaława, okrągła (o średnicy 7,5 mm), obustronnie wypukła tabletka, z wytłoczonym oznakowaniem „C24” po jednej stronie.

Xoruten, 10 mg, tabletki
Biała lub biaława, okrągła (o średnicy 9,3 mm), obustronnie wypukła tabletka, z wytłoczonym oznakowaniem „C25” po jednej stronie.

Xoruten, 15 mg, tabletki
Biała lub biaława, owalna (7,0 x 15,0 mm), obustronnie wypukła tabletka, z wytłoczonym oznakowaniem „C26” po jednej stronie.

Xoruten, 20 mg, tabletki
Biała lub biaława, w kształcie kapsułki (16,5 x 7,4 mm), obustronnie wypukła tabletka, z wytłoczonym oznakowaniem „C27” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis*, MF)

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

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

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

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

Ostra GvHD
Produkt leczniczy Xoruten jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 28 dni i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (patrz punkt 5.1).

Przewlekła GvHD
Produkt leczniczy Xoruten jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

Dawka początkowa
Włóknienie szpiku (MF)
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xoruten w leczeniu MF jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi (patrz Tabela 1):

Tabela 1 Dawki początkowe we włóknieniu szpiku

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

Czerwienica prawdziwa (PV)
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xoruten w leczeniu PV wynosi 10 mg dwa razy na dobę.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xoruten w leczeniu ostrej i przewlekłej GvHD zależy od wieku pacjenta (patrz Tabele 2 i 3):

Tabela 2 Dawki początkowe w ostrej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi

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

Tabela 3 Dawki początkowe w przewlekłej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi

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

Te dawki początkowe w GvHD mogą być podawane w postaci tabletek u pacjentów, którzy nie mają trudności w połykaniu tabletek w całości lub w postaci roztworu doustnego, który może być dostępny pod inną nazwą handlową.

Produkt leczniczy Xoruten można dodać do leczenia kortykosteroidami i (lub) inhibitorami kalcyneuryny (ang. *calcineurin inhibitors,* CNI).

Modyfikacje dawki
Dawki można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego.

Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa
Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.

Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.

Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm^3 lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm^3. U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dL. Po zwiększeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie produktu leczniczego w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie podczas leczenia do wartości podanych w Tabeli 4, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości.

Tabela 4 Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku małopłytkowości u pacjentów z MF

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

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

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

Tabela 5 Zalecenia dotyczące dawkowania podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej

Parametr laboratoryjny	**Zalecenia dotyczące dawkowania**
Liczba płytek krwi <20 000/mm^3	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Xoruten o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm^3 w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.
Liczba płytek krwi <15 000/mm^3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Xoruten do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm^3, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolute neutrophil count*, ANC) ≥500/mm^3 do <750/mm^3	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Xoruten o jeden poziom. Wznowić podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC >1000/mm^3.

Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych <500/mm^3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Xoruten do czasu, gdy ANC wyniesie > 500/mm^3, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom. Jeśli ANC > 1000/mm^3, podawanie można wznowić od dawki początkowej.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej niespowodowane przez GvHD (bez GvHD w wątrobie)	> 3,0 do 5,0 x górna granica normy (GGN): Kontynuować podawanie produktu leczniczego Xoruten od dawki zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości ≤ 3,0 x GGN.
	> 5,0 do 10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Xoruten na okres do 14 dni, do osiągniecia wartości bilirubiny całkowitej ≤ 3,0 x GGN. Jeśli bilirubina całkowita ≤ 3,0 x GGN podawanie można wznowić od aktualnie stosowanej dawki. Jeśli nie osiągnięto wartości ≤ 3,0 x GGN po 14 dniach, wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
	> 10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Xoruten do osiągniecia wartości bilirubiny całkowitej ≤ 3,0 x GGN, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej spowodowanej przez GvHD (GvHD w wątrobie)	> 3,0 x GGN: Kontynuować podawanie produktu leczniczego Xoruten w dawce zredukowanej o jeden poziom, do osiągniecia wartości bilirubiny całkowitej ≤ 3,0 x GGN.

Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub podwójnych inhibitorów CYP2C9/3A4
Jeśli ruksolitynib jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF, PV i GvHD należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Podczas leczenia ruksolitynibem pacjentów należy dokładnie kontrolować w kierunku bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Dane pozwalające określić optymalne dawkowanie u hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) są ograniczone. Symulacje farmakokinetyczne/farmakodynamiczne oparte na dostępnych danych dla tej populacji pacjentów wskazują, że dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i MF to pojedyncza dawka wielkości od 15 do 20 mg lub 2 dawki wielkości 10 mg podawane w 12-godzinnym odstępie, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Pojedyncza dawka w wysokości 15 mg jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi mieści się w przedziale od 100 000/mm^3 do 200 000/mm^3. Pojedyncza dawka w wysokości 20 mg lub 2 dawki wynoszące 10 mg podawane w 12-godzinnym odstępie jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi wynosi > 200 000/mm^3. Kolejne dawki (pojedyncze podanie lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnym odstępie) należy podawać wyłącznie w dniach hemodializy, po każdej sesji dializy.

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu

hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiekolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie kontrolować w kierunku bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żylno-żylnej (patrz punkt 5.2).

Nie ma danych dotyczących pacjentów z GvHD i ESRD.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z MF i wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego. U pacjentów z PV zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę ruksolitynibu można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii (patrz punkt 4.4).

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

U pacjentów z GvHD z zajęciem wątroby i zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej do > 3 x GGN, należy częściej kontrolować liczbę komórek krwi w kierunku toksyczności i zaleca się zmniejszenie dawki o jeden poziom.

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ruksolitynibu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat z MF i PV. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

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

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.
W przypadku GvHD można rozważyć zmniejszanie dawki produktu leczniczego Xoruten u pacjentów z odpowiedzią na leczenie i po przerwaniu stosowania kortykosteroidów. Zaleca się zmniejszanie dawki produktu leczniczego Xoruten o 50% co dwa miesiące. Jeśli przedmiotowe i podmiotowe objawy GvHD wystąpią ponownie w trakcie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego Xoruten, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xoruten należy przyjmować doustnie, z jedzeniem lub bez jedzenia.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Leczenie ruksolitynibem może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Leczenie należy przerwać u pacjentów z MF i liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm^3 lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej 500/mm^3 (patrz punkt 4.2).

Zauważono, że u pacjentów z MF i małą liczbą płytek krwi (< 200 000/mm^3) w chwili rozpoczynania terapii wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne.

Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania ruksolitynibu (patrz punkty 4.2 i 4.8). Może jednak wystąpić konieczność przetoczenia płytek krwi, w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Może również wystąpić potrzeba rozważenia modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dL na początku leczenia podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dL podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny (79,3% w porównaniu do 30,1%). U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dL zaleca się częstsze kontrolowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ruksolitynibu.

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm^3) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania ruksolitynibu (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Zakażenia

U pacjentów leczonych ruksolitynibem występowały ciężkie zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, grzybicze, wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne. Należy zbadać pacjentów w kierunku ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących ruksolitynib w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia ruksolitynibem do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń.

U pacjentów przyjmujących ruksolitynib zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać w kierunku obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Badania powinny uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub), jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących ruksolitynib zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem zaleca się badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i kontrolowani według wytycznych klinicznych.

Półpasiec

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania ruksolitynibu zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Lekarze powinni zachować uważność szczególnie w odniesieniu do objawów, które mogą wskazywać na wystąpienie PML, których pacjenci mogą nie zauważyć (np. objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne). Pacjentów należy kontrolować pod względem nowych lub nasilających się objawów, i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy wstrzymać, do czasu wykluczenia PML.

Nieprawidłowe/zwiększone stężenie lipidów

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

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiac events*, MACE)

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy odsetek zdarzeń MACE, definiowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z leczeniem inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF).

Zdarzenia MACE zgłaszano u pacjentów otrzymujących ruksolitynib. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia ruksolitynibem należy rozważyć korzyści względem ryzyka u poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, u pacjentów obecnie palących lub palących przez długi czas w przeszłości oraz u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej lub innymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka.

Zakrzepica

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy, zależny od dawki odsetek żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po zastosowaniu tofacytynibu niż po zastosowaniu inhibitorów TNF.

Przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej zgłaszano u pacjentów otrzymujących ruksolitynib. U pacjentów z MF i PV leczonych ruksolitynibem w badaniach klinicznych, odsetek występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych był podobny u pacjentów leczonych ruksolitynibem i u pacjentów z grupy kontrolnej.

Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia ruksolitynibem należy rozważyć korzyści względem ryzyka u poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów z sercowo-naczyniowymi

czynnikami ryzyka [patrz także punkt 4.4 „Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)”].

Pacjenci z objawami zakrzepicy powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu.

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy odsetek nowotworów złośliwych, w szczególności raka płuca, chłoniaka i raka skóry niebędącego czerniakiem (NMSC) po zastosowaniu tofacytynibu niż po zastosowaniu inhibitorów TNF.

Chłoniak i inne nowotwory złośliwe były zgłaszane u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym ruksolitynib.

Nowotwory złośliwe skóry niebędące czerniakiem, (NMSC) w tym rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy i rak z komórek Merkla były zgłaszane u pacjentów leczonych ruksolitynibem. U większości pacjentów z MF i PV w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę ruksolitynibu należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi w przypadku pacjentów z MF, natomiast u pacjentów z PV zalecana dawka początkowa to pojedyncza dawka 10 mg (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnym odstępie u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinnym odstępie u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. U pacjentów z GvHD i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z MF i PV oraz zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego.
U pacjentów z GvHD i zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD dawkę początkową ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Interakcje

Jeśli ruksolitynib ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu

leczniczego Xoruten należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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

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

Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xoruten zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

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

Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

Inhibitory CYP3A4
Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)
U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost C_{max} i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

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

Pacjentów należy uważnie obserwować (np. dwa razy w tygodniu) w kierunku ewentualnych cytopenii, a dawkę produktu leczniczego należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

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

Induktory enzymów

Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))
Pacjentów należy dokładnie kontrolować, a dawkę produktu leczniczego należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

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

Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna, erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)
U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost C_{max} i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjentów należy jednak uważnie obserwować w kierunku ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania ruksolitynibu u kobiet w ciąży.

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

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ruksolitynib nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu ruksolitynibu wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Włóknienie szpiku
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (83,8%), małopłytkowość (80,5%) i neutropenia (20,8%).

Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki.

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wylewy podskórne (33,3%), inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotok po zabiegach i krwiomocz) (24,3%) i zawroty głowy (21,9%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyleń w badaniach laboratoryjnych zidentyfikowanych jako działania niepożądane należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (40,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (31,5%) oraz hipertriglicerydemia (25,2%). W badaniach klinicznych III fazy dotyczących MF nie obserwowano ani hipertriglicerydemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej lub hipercholesterolemii stopnia 4. wg CTCAE.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 30,0% pacjentów.

Czerwienica prawdziwa
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (61,8%), małopłytkowość (25,0%) i neutropenia (5,3%). Niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 2,9% i 2,6% pacjentów.

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

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

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

Ostra GvHD
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniu REACH2 (pacjenci z populacji dorosłych i młodzieży) była małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (młodzież z badania REACH2 oraz dzieci i młodzież z badania REACH4) była niedokrwistość, neutropenia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, hipercholesterolemia i małopłytkowość.

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

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

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

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

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

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

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

Najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych zidentyfikowanymi jako działania niepożądane w badaniu REACH3 (pacjenci dorośli i młodzież) oraz w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (badania REACH3 i REACH5) były: hipercholesterolemia (52,3% i 54,9%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,2% i 45,5%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (43,1% i 50,9%). Większość działań była nasilona w stopniu 1. i 2., jednak w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży zgłoszono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. obejmujące zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (14,9%) i zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (11,5%).

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

Tabelaryczny spis działań niepożądanych

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

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

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

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

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

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych u pacjentów z MF i PV (Tabela 6) oraz u pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD (Tabela 7) zostały wymienione wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6 Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach III fazy u pacjentów z MF i PV

Działanie niepożądane	**Kategoria częstości u pacjentów z MF**	**Kategoria częstości u pacjentów z PV**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia układu moczowego[d]	Bardzo często	Bardzo często
Półpasiec[d]	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie płuc	Bardzo często	Często
Posocznica	Często	Niezbyt często
Gruźlica	Niezbyt często	Częstość nieznana[e]
Reaktywacja HBV	Częstość nieznana[e]	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego[a,d]		
Niedokrwistość[a]	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE[c] (<6,5 g/dL)	Bardzo często	Niezbyt często

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

Zaburzenia żołądka i jelit		
Zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE[c]	Bardzo często	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często
Wzdęcia z oddawaniem gazów	Często	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej[a]		
Stopnia 3. wg CTCAE[c] (>5x – 20 x GGN)	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE[c]	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej[a]		
Dowolnego stopnia wg CTCAE[c]	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często	Bardzo często

[a] Częstość występowania ustalano na podstawie nowych lub większych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

[b] Pancytopenia jest określana jako poziom hemoglobiny <100 g/L, liczba płytek krwi $<100x10^9$/L oraz liczba neutrofili $<1,5x10^9$/L (lub obniżenie stężenia krwinek białych stopnia 2, jeżeli nie ma danych na temat stężenia neutrofilów), jednocześnie w tej samej ocenie laboratoryjnej.

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

[d] Te działania niepożądane zostały omówione w tekście.

[e] Działania niepożądane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego ruksolitynib do obrotu.

Po przerwaniu leczenia u pacjentów z MF może wystąpić nawrót objawów MF, takich jak uczucie zmęczenia, ból kości, gorączka, świąd, nocne poty, objawowe powiększenie śledziony i utrata masy ciała. W badaniach klinicznych z MF całkowity wynik w punktowej skali występowania objawów MF stopniowo powracał do wartości wyjściowych w ciągu 7 dni od przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabela 7 Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych u pacjentów z GvHD

	Ostra GvHD (badanie REACH2)	**Ostra GvHD (zbiorcza populacja dzieci i młodzieży)**	**Przewlekła GvHD (badanie REACH3)**	**Przewlekła GvHD (zbiorcza populacja dzieci i młodzieży)**
Działanie niepożądane	**Kategoria częstości**	**Kategoria częstości**	**Kategoria częstości**	**Kategoria częstości**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia CMV	Bardzo często	Bardzo często	Często	Często
Stopnia ≥3. wg CTCAE[3]	Bardzo często	Często	Często	N/A[5]
Posocznica	Bardzo często	Często	-[6]	-[6]
Stopnia ≥3.[4] wg CTCAE	Bardzo często	Często	-[6]	-[6]

Zakażenia dróg moczowych	Bardzo często	Często	Często	Często
Stopnia ≥3. wg CTCAE	Często	Często	Często	Często
Zakażenia wirusem BK	-[6]	-[6]	Często	Często
Stopnia ≥3. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Niezbyt często	N/A[5]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Małopłytkowość[1]	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość[1]	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia[1]	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często	Często	Bardzo często
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często	Często	Bardzo często
Pancytopenia[1,2]	Bardzo często	Bardzo często	-[6]	-[6]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipercholesterolemia[1]	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Często	N/A[5]	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Często	N/A[5]	Niezbyt często	Często
Zwiększenie masy ciała	-[6]	-[6]	Często	Często
Stopnia ≥3. wg CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	Często	Często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia ≥3. wg CTCAE	Niezbyt często	N/A[5]	Często	Często
Zaburzenia naczyniowe				
Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia ≥3. wg CTCAE	Często	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zwiększona aktywność lipazy[1]	-[6]	-[6]	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Niezbyt często	Często
Zwiększona aktywność amylazy[1]	-[6]	-[6]	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Często	N/A[5]
Nudności	Bardzo często	Często	-[6]	-[6]
Stopnia ≥3. wg CTCAE	Niezbyt często	N/A[5]	-[6]	-[6]
Zaparcia	-[6]	-[6]	Często	Często
Stopnia ≥3. wg CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej[1]	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często	Często	Bardzo często
Stopnia 4. wg CTCAE	Często	N/A[5]	Niezbyt często	Często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej[1]	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Często	Często	Często	Bardzo często
Stopnia 4. wg CTCAE	N/A[5]	N/A[5]	Niezbyt często	N/A[5]

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej[1]	-[6]	-[6]	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Często	N/A[5]
Stopnia 4. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Często	N/A[5]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi[1]	-[6]	-[6]	Bardzo często	Często
Stopnia 3. wg CTCAE	-[6]	-[6]	Często	N/A[5]
Stopnia 4. wg CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1] Częstość opiera się na nowych lub ulegających pogorszeniu odchyleniach w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.
[2] Pancytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny <100 g/L, liczbę płytek krwi <100 x 10^9/L i liczbę granulocytów obojętnochłonnych <1,5 x 10^9/L (lub małą liczbę białych krwinek stopnia 2., jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie była znana), jednocześnie w tym samym badaniu laboratoryjnym.
[3] CTCAE wersja 4.03.
[4] Posocznica stopnia ≥3. obejmuje 20 (10%) zdarzeń stopnia 5. w badaniu REACH2. Nie odnotowano zdarzeń stopnia 5. w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży.
[5] N/A, nie dotyczy: nie zgłoszono żadnych przypadków.
[6] „-”: nie zidentyfikowano działania niepożądanego w tym wskazaniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów z MF leczonych ruksolitynibem i 37,7% pacjentów z MF przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erytrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erytrocytarnej wynosiła 53,4% w grupie leczonej ruksolitynibem oraz 41,1% w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię.

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

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

Małopłytkowość
W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej 50 000/mm^3 wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki

krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym ruksolitynib oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 100 000/mm^3 do 200 000/mm^3 przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi >200 000/mm^3 (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (16,8%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (2,7%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

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

Neutropenia
W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. W okresie randomizacji wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki ruksolitynibu z powodu neutropenii zgłaszano u 1,0% pacjentów, a 0,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu neutropenii.

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u 1,6% pacjentów z ekspozycją na ruksolitynib w porównaniu z 7% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne. W grupie leczonej ruksolitynibem u jednego pacjenta wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE. W okresie wydłużonej obserwacji pacjentów leczonych ruksolitynibem neutropenię stopnia 4. wg CTCAE zgłoszono u 2 pacjentów.

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

Krwawienie
W badaniach kluczowych III z MF fazy krwawienia (w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia) zgłaszano u 32,6% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu oraz u 23,2% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne (placebo lub najlepszą dostępną terapię). Częstość występowania zdarzeń stopnia od 3. do 4. była podobna u pacjentów leczonych ruksolitynibem i otrzymujących leczenie referencyjne (4,7% w porównaniu z 3,1%). Większość pacjentów z krwawieniem występującym podczas leczenia zgłaszało wylewy podskórne (65,3%). Wylewy podskórne były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z leczeniem referencyjnym (21,3% w porównaniu z 11,6%). Krwawienie śródczaszkowe zgłaszano u 1% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu oraz u 0,9% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 5,0% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu w porównaniu z 3,1% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Inne zdarzenia krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z MF skumulowana częstość występowania zdarzeń krwawienia zwiększała się proporcjonalnie do wydłużenia czasu obserwacji.

Wylewy podskórne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwawienia (33,3%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego były zgłaszane odpowiednio u 1,3% i 10,1% pacjentów.

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

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

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

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

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

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,5%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4 wg CTCAE. Częstość występowania zakażeń półpaścem była podobna

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

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

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

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

Zwiększona aktywność lipazy

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

W badaniach III fazy z MF wysokie wartości lipazy zgłaszano u 18,7% i 19,3% pacjentów w grupach leczonych ruksolitynibem w porównaniu z 16,6% i 14,0% w grupach kontrolnych odpowiednio

w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II. U pacjentów ze zwiększonymi wartościami lipazy nie zgłaszano jednoczesnego występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia trzustki.

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

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

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z MF, w okresie randomizacji, średnie skurczowe ciśnienie krwi wzrosło o 0,65 mmHg w grupie otrzymującej ruksolitynib, w porównaniu ze zmniejszeniem o 2 mmHg w grupie najlepszej dostępnej terapii.

Szczególne populacje pacjentów

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak TNFα, IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu.

Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

Tabela 8 Odsetek pacjentów z ≥35% zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib uzyskał ≥35% redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 8), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F (Tabela 9) lub podtypu choroby (pierwotne MF, MF poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

Tabela 9 Odsetek pacjentów z ≥35% zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

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

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459, 1,029; p=0,0668.

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

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

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

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

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

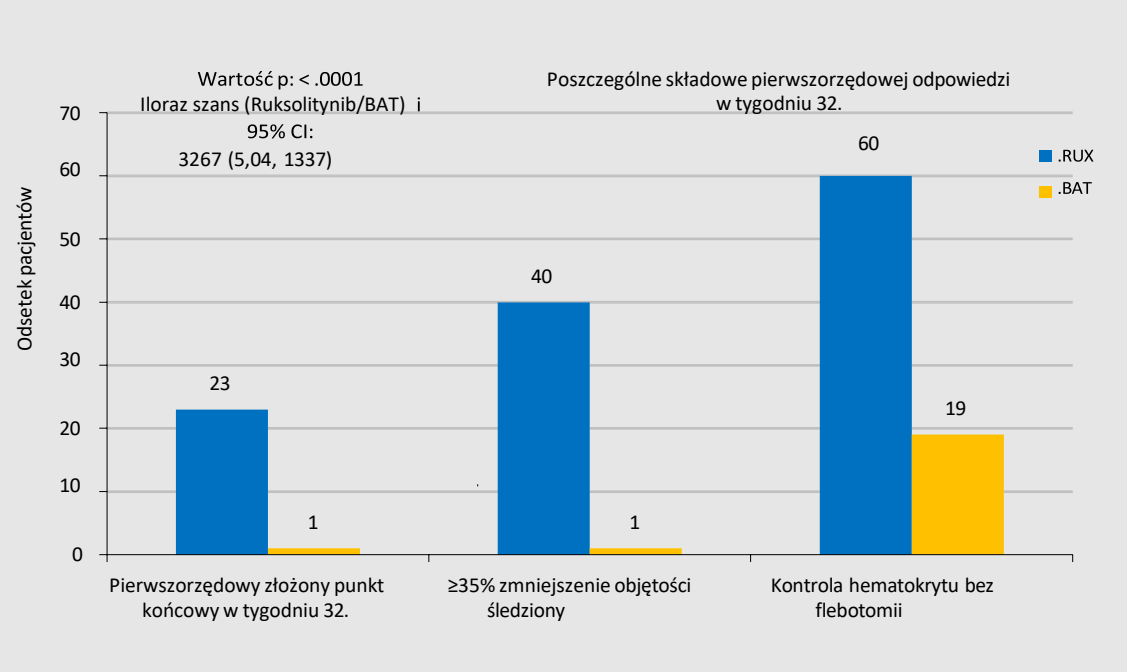
Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz □35% zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano jako potwierdzona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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy ruksolitynibu osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamiennie więcej pacjentów leczonych ruksolitynibem (23%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź (p<0,0001) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej ruksolitynibem w porównaniu do 18,8% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a ≥35% zmniejszenie

objętości śledziony uzyskano u 40% pacjentów z grupy otrzymującej ruksolitynib w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1).

Oba główne drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23,6% w grupie otrzymującej ruksolitynib, w porównaniu do 8,0% w grupie BAT (p=0,0013), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 20% w grupie otrzymującej ruksolitynib i 0,9% w grupie otrzymującej BAT (p<0,0001).

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



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

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

Dodatkowe analizy z badania RESPONSE w celu oceny trwałości odpowiedzi zostały przeprowadzone w tygodniu 80. i w tygodniu 256. po randomizacji. Spośród 25 pacjentów, którzy osiągnęli pierwszą odpowiedź na leczenie w tygodniu 32. progresja choroby wystąpiła u 3 pacjentów w okresie do tygodnia 80. i u 6 pacjentów w okresie do tygodnia 256. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie od tygodnia 32. do tygodnia 80. i do tygodnia 256 wyniosła odpowiednio 92% i 74% (patrz Tabela 10).

Tabela 10 Trwałość pierwszej odpowiedzi na leczenie w badaniu RESPONSE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W badaniu REACH2 cel główny został osiągnięty. ORR w 28. dniu leczenia był większy w grupie otrzymującej ruksolitynib (62,3%) w porównaniu z grupą BAT (39,4%). Różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie (test Cochrane'a-Mantela- Haenszela ze stratyfikacją $p<0,0001$, dwustronny, iloraz szans (OR): 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).
Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą był także większy w grupie otrzymującej ruksolitynib (34,4%) w porównaniu z grupą BAT (19,4%).

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

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

Ogólne wyniki przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11 Całkowity odsetek odpowiedzi w dniu 28. w badaniu REACH2

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

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

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

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

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

Pacjenci, którzy wcześniej zostali poddani jednemu leczeniu układowemu innemu niż kortykosteroidy i (lub) CNI z powodu przewlekłej GvHD, spełniali kryteria włączenia do badania. Dodatkowo do kortykosteroidów i CNI, kontynuacja stosowanego wcześniej produktu leczniczego w leczeniu układowym przewlekłej GvHD była dozwolona tylko, jeśli stosowano go w profilaktyce przewlekłej GvHD (tj. rozpoczęcie przed rozpoznaniem przewlekłej GvHD) zgodnie z powszechnie obowiązującą praktyką medyczną.

Pacjenci w grupie BAT mogli przejść do grupy otrzymującej ruksolitynib w 169. dniu oraz później z powodu progresji choroby, odpowiedzi mieszanej lub odpowiedzi nieulegającej zmianie, z powodu toksyczności BAT lub z powodu zaostrzenia przebiegu przewlekłej GvHD.

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

Zmniejszenie dawki ruksolitynibu było dozwolone po wizycie w dniu 169.

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR w 169. dniu, zdefiniowany jako odsetek pacjentów w każdej grupie z CR lub PR bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia układowego z powodu wcześniejszej progresji, odpowiedzi mieszanej lub braku odpowiedzi na podstawie oceny badacza według kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*, NIH).

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

W badaniu REACH3 osiągnięto cel główny. W czasie analizy danych pierwotnych (data zakończenia zbierania danych: 08 maja 2020 r.), ORR w 24. tygodniu był większy w grupie otrzymującej ruksolitynib (49,7%) w porównaniu z grupą BAT (25,6%). Różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie (stratyfikowany test Cochrane'a-Mantela-Haenszela $p<0,0001$, dwustronny, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Wyniki przedstawiono w Tabeli 12. Spośród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w 169. dniu w grupie otrzymującej ruksolitynib i w grupie BAT odpowiednio u 2,4% i 12,8% doszło do progresji choroby.

Tabela 12 Całkowity odsetek odpowiedzi w 169. dniu w badaniu REACH3

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ruksolitynib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF i PV. U dzieci i młodzieży z GvHD w wieku powyżej 2 lat, dane z randomizowanych badań III fazy REACH2 i REACH3 oraz z otwartych badań II fazy REACH4 i REACH5 z jedną grupą badaną przemawiają za bezpieczeństwem stosowania i skutecznością ruksolitynibu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Projekt z jedną grupą badaną nie wyodrębnia wpływu ruksolitynibu na ogólną skuteczność.

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
W badaniu REACH4 45 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z ostrą GvHD stopnia II do IV było leczonych ruksolitynibem i kortykosteroidami+/-CNI, w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki ruksolitynibu. Pacjenci zostali włączeni do 4 grup na podstawie wieku (Grupa 1 [≥12 lat do <18 lat, N=18], Grupa 2 [≥6 lat do <12 lat, N=12], Grupa 3 [≥2 lat do <6 lat, N=15] i Grupa 4 [≥28 dni do <2 lat, N=0]). Badane dawki wynosiły 10 mg dwa razy na dobę w Grupie 1, 5 mg dwa razy na dobę w Grupie 2 i 4 mg/m^2 dwa razy na dobę w Grupie 3, a pacjenci byli leczeni przez 24 tygodnie lub do przerwania leczenia. Ruksolitynib był podawany w postaci 5 mg tabletki lub kapsułki/roztworu doustnego u dzieci w wieku <12 lat.

U pacjentów włączonych do badania występowała choroba oporna na steroidy lub wcześniej nieleczona. Pacjentów uznawano za opornych na steroidy na podstawie kryteriów stosowanych w danym ośrodku lub na podstawie decyzji lekarza, jeśli kryteria danego ośrodka nie były dostępne; pacjenci mogli otrzymać wcześniej najwyżej jedno dodatkowe leczenie systemowe z powodu ostrej GvHD oprócz kortykosteroidów. Pacjentów uznawano za wcześniej nieleczonych, jeśli nie otrzymali uprzednio żadnego leczenia systemowego z powodu ostrej GvHD (z wyjątkiem maksymalnie 72 godzin wcześniejszej terapii kortykosteroidami o działaniu układowym, metyloprednizolonem lub jego odpowiednikiem po wystąpieniu ostrej GvHD). Oprócz ruksolitynibu pacjenci byli leczeni systemowymi kortykosteroidami i (lub) CNI (cyklosporyną lub takrolimusem); dozwolone było także stosowanie miejscowych kortykosteroidów zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danym ośrodku. W badaniu REACH4 40 pacjentów (88,9%) otrzymało jednocześnie leki z grupy CNI. Pacjenci mogli także otrzymać standardowe leczenie podtrzymujące polegające na allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, obejmujące podawanie leków przeciwzakaźnych i transfuzji. Stosowanie ruksolitynibu miało zakończyć się w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ostrej GvHD w dniu 28.

Stopniowe zmniejszanie dawki ruksolitynibu było dozwolone po wizycie w dniu 56.

Mężczyźni i kobiety stanowili odpowiednio 62,2% (n=28) i 37,8% (n=17) pacjentów. Łącznie u 27 pacjentów (60,0%) występował nowotwór złośliwy, najczęściej białaczka (26 pacjentów, 57,8%). Wśród 45 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży włączonych do badania REACH4, u 13 (28,9%) występowała wcześniej nieleczona ostra GvHD, a u 32 (71,1%) – ostra GvHD oporna na steroidy. W punkcie początkowym u 64,4% pacjentów występowała ostra GvHD stopnia II, u 26,7% - stopnia III, a u 8,9% - stopnia IV.

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w 28. dniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) w badaniu REACH4 wyniósł 84,4% (90% CI: 72,8, 92,5) u wszystkich pacjentów, przy czym CR wystąpiła u 48,9% pacjentów, a PR – u 35,6% pacjentów. W odniesieniu do statusu choroby przed leczeniem, ORR w 28. dniu wyniósł 90,6% u pacjentów opornych na steroidy.

Odsetek trwałych ORR w 56. dniu (najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy mierzony odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali CR lub PR w 28. dniu i utrzymali CR lub PR w 56. dniu) wyniósł 66,7% u wszystkich pacjentów w badaniu REACH4 i 68,8% u pacjentów opornych na steroidy.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
W badaniu REACH5 45 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą GvHD było leczonych ruksolitynibem i kortykosteroidami+/-CNI, w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki ruksolitynibu. Pacjenci zostali włączeni do 4 grup na podstawie wieku (Grupa 1 [≥12 lat do <18 lat, N=22], Grupa 2 [≥6 lat do <12 lat, N=16], Grupa 3 [wiek ≥2 lat do <6 lat, N=7] i Grupa 4 [≥28 dni do <2 lat, N=0]). Badane dawki wynosiły 10 mg dwa razy na dobę w Grupie 1, 5 mg dwa razy na dobę w Grupie 2 i 4 mg/m^2 dwa razy na dobę w Grupie 3, a pacjenci byli leczeni przez 39 cykli/156 tygodni lub do przerwania leczenia. Ruksolitynib był podawany w postaci 5 mg tabletki lub roztworu doustnego u dzieci w wieku <12 lat.

U pacjentów włączonych do badania występowała choroba oporna na steroidy lub wcześniej nieleczona. Pacjentów uznawano za opornych na steroidy na podstawie kryteriów stosowanych w danym ośrodku lub na podstawie decyzji lekarza, jeśli kryteria danego ośrodka nie były dostępne; pacjenci mogli otrzymywać wcześniej dodatkowe leczenie systemowe z powodu przewlekłej GvHD oprócz kortykosteroidów. Pacjentów uznawano za wcześniej nieleczonych, jeśli nie otrzymali uprzednio żadnego leczenia systemowego z powodu przewlekłej GvHD (z wyjątkiem maksymalnie 72 godzin wcześniejszej terapii kortykosteroidami o działaniu układowym, metyloprednizolonem lub jego odpowiednikiem po wystąpieniu przewlekłej GvHD). Oprócz ruksolitynibu pacjenci kontynuowali leczenie systemowymi kortykosteroidami i (lub) CNI (cyklosporyną lub takrolimusem); dozwolone było także stosowanie miejscowych kortykosteroidów zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danym ośrodku. W badaniu REACH5 23 pacjentów (51,1%) otrzymało jednocześnie leki z grupy CNI. Pacjenci mogli także otrzymać standardowe leczenie podtrzymujące polegające na allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, obejmujące podawanie przeciwzakaźnych produktów leczniczych i transfuzji. Stosowanie ruksolitynibu miało zakończyć się w przypadku braku odpowiedzi na leczenie przewlekłej GvHD w 169. dniu leczenia.

Stopniowe zmniejszanie dawki ruksolitynibu było dozwolone po wizycie w dniu 169.
Mężczyźni i kobiety stanowili odpowiednio 64,4% (n=29) i 35,6% (n=16) pacjentów; u 30 pacjentów (66,7%) przed transplantacją występował nowotwór złośliwy, najczęściej białaczka (27 pacjentów, 60%).

Wśród 45 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży włączonych do badania REACH5, u 17 (37,8%) występowała wcześniej nieleczona przewlekła GvHD, a u 28 (62,2%) – przewlekła GvHD oporna na steroidy. Choroba miała nasilenie ciężkie u 62,2% pacjentów i umiarkowane u 37,8% pacjentów. U trzydziestu jeden (68,9%) pacjentów choroba obejmowała skórę, u osiemnastu (40%) – jamę ustną, a u czternastu (31,1%) - płuca.

ORR w 169. dniu leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniósł 40% (90% CI: 27,7, 53,3) u wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w badaniu REACH5 i 39,3% u pacjentów opornych na steroidy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV, 67,5 litra u młodzieży i osób dorosłych z ostrą GvHD oraz 60,9 litra u młodzieży i osób dorosłych z przewlekłą GvHD. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 30 litrów u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z ostrą lub przewlekłą GvHD i powierzchnią ciała (BSA) poniżej 1 m^2. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne populacje pacjentów

Wpływ wieku, płci lub rasy
Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta.

Farmakokinetyka populacyjna
W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 L/h u kobiet oraz 22,1 L/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 L/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV. Klirens wyniósł 10,4 L/h u pacjentów dorosłych i młodzieży z ostrą GvHD i 7,8 L/h u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą GvHD, przy 49% zmienności osobniczej. U dzieci i młodzieży z ostrą lub przewlekłą GvHD oraz z BSA poniżej 1 m^2 klirens wyniósł pomiędzy 6,5 a 7 L/h. Nie było wyraźnego związku pomiędzy klirensem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki w populacji pacjentów z GvHD. Po zastosowaniu dawki 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z GvHD z niskim BSA ekspozycja zwiększyła się. U pacjentów z BSA = 1 m^2, 1,25 m^2 i 1,5 m^2, przewidywana średnia ekspozycja (AUC) była odpowiednio o 31%, 22% i 12% większa niż u typowej osoby dorosłej (1,79 m^2).

Dzieci i młodzież
Farmakokinetyka ruksolitynibu u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat z MF i PV nie została ustalona.

Podobnie jak u dorosłych pacjentów z GvHD, ruksolitynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży z GvHD. Dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat na poziomie 5 mg dwa razy na dobę pozwoliło uzyskać ekspozycję porównywalną jak po podaniu dawki 10 mg dwa razy na dobę u młodzieży i dorosłych z ostrą i przewlekłą GvHD, potwierdzając wyniki metody dopasowania ekspozycji zastosowanej przy założeniach ekstrapolacji. U dzieci w wieku od 2 do 5 lat z ostrą i przewlekłą GvHD, metoda dopasowania ekspozycji sugerowała dawkę 8 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę.

Ruksolitynib nie został oceniony u dzieci z ostrą lub przewlekłą GvHD w wieku poniżej 2 lat, dlatego do prognozowania ekspozycji u tych pacjentów zastosowano modelowanie uwzględniające aspekty związane z wiekiem u młodszych pacjentów, na podstawie danych uzyskanych od pacjentów dorosłych.

Na podstawie analizy farmakokinetycznej zbiorczej populacji dzieci i młodzieży z ostrą lub przewlekłą GvHD stwierdzono, że klirens ruksolitynibu zmniejszał się wraz ze zmniejszaniem się BSA. Po skorygowaniu wyników względem BSA, inne czynniki demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i indeks masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na ruksolitynib.

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach na młodych szczurach podawanie ruksolitynibu wpływało na wzrost i wymiary kości. Spowolnienie wzrostu kości obserwowano przy dawkach ≥5 mg/kg mc. na dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi noworodkowemu u ludzi) oraz przy dawkach ≥15 mg/kg mc. na dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 14. lub 21. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi niemowlęctwa u ludzi, wiekowi 1-3 lata). Złamania i wczesne zakończenie wzrostu u szczurów obserwowano przy dawkach ≥30 mg/kg mc. na dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu. Na podstawie AUC substancji niezwiązanej stwierdzono, że ekspozycja przy poziomie NOAEL (poziom dawki niepowodujący działań niepożądanych) u młodych szczurów leczonych już od 7. dnia po urodzeniu stanowiła 0,3-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę, natomiast spowolnienie wzrostu kości i złamania występowały przy ekspozycji stanowiącej odpowiednio 1,5-krotność oraz 13-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę. Działania te były na ogół cięższe, gdy podawanie leku rozpoczynano wcześniej w okresie pourodzeniowym. Poza wpływem na rozwój kości, działania ruksolitynibu na młode szczury były podobne do działań obserwowanych u dorosłych szczurów. Młode szczury były wrażliwsze niż dorosłe szczury na toksyczne działania ruksolitynibu. W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101) (E 460)
Powidon (K29/32)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102) (E 460)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC zawierające 14, 28, 56, 60, 140 lub 168 tabletek lub jednodawkowe blistry z perforacjami z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC zawierające 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 140 x 1 lub 168 x 1 tabletek, w tekturowym pudełku

Blistry kalendarzowe z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC zawierające 14, 28, 56, 60, 140, lub 168 tabletek lub jednodawkowe blistry z perforacjami kalendarzowe z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC zawierające 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 140 x 1 lub 168 x 1 tabletek, w tekturowym pudełku.

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Xoruten, 5 mg
Pozwolenie nr

Xoruten, 10 mg
Pozwolenie nr

Xoruten, 15 mg
Pozwolenie nr

Xoruten, 20 mg
Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO