

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Jakavi[®], 5 mg, tablete
Jakavi[®], 15 mg, tablete
Jakavi[®], 20 mg, tablete

INN: ruksolitinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta od 5 mg sadrži 5 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinib-fosfata)
Jedna tableta od 15 mg sadrži 15 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinib-fosfata)
Jedna tableta od 20 mg sadrži 20 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinib-fosfata)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Jakavi, tableta od 5 mg: okrugla, zaobljena, bela do skoro bela tableta, sa oznakom „NVR“ sa jedne i oznakom „L5“ sa druge strane, prečnika oko 7,5 mm.

Jakavi, tableta od 15 mg: ovalna, zaobljena, bela do skoro bela tableta, sa oznakom „NVR“ sa jedne i oznakom „L15“ sa druge strane, dimenzija oko 15,0 x 7,0 mm.

Jakavi, tableta od 20 mg: izdužena, zaobljena, bela do skoro bela tableta, sa oznakom „NVR“ sa jedne i oznakom „L20“ sa druge strane, dimenzija oko 16,5 x 7,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mijelofibroza (MF)

Lek Jakavi je indikovano za terapiju splenomegalije izazvane bolešću ili terapiju simptoma kod odraslih pacijenata sa primarnom mijelofibrozom (poznatom i kao hronična idiopatska mijelofibroza), mijelofibrozom posle policitemije vere ili mijelofibrozom nakon esencijalne trombocitemije.

Policitemija vera (PV)

Lek Jakavi je indikovano za terapiju kod odraslih pacijenata sa policitemijom verom (PV) koji su rezistentni ili intolerantni na hidrokortison.

Bolest kalema protiv domaćina (engl. *Graft versus host disease*, GvHD)

Lek Jakavi je indikovano za terapiju kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih sa akutnom bolešću kalema protiv domaćina ili hroničnom bolešću kalema protiv domaćina (GvHD) koji nemaju adekvatan odgovor na kortikosteroide ili druge sistemske terapije (videti odeljak 5.1)

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Jakavi bi trebalo da započne lekar koji ima iskustva u primeni antikancerskih lekova.

Pre započinjanja terapije lekom Jakavi mora da se uradi kompletna krvna slika, uključujući i diferencijalni broj leukocita.

Kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalni broj leukocita treba kontrolisati na svake 2-4 nedelje sve dok se doza leka Jakavi ne stabilizuje, a potom kako je klinički indikovano (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Početna doza

Preporučena početna doza kod mijelofibroze (MF) zasnovana je na broju trombocita (videti Tabelu 1):

Tabela 1 Početna doza kod mijelofibroze

Broj trombocita	Početna doza
Veći od 200,000/mm ³	20 mg oralno dva puta na dan
100,000 do 200,000/mm ³	15 mg oralno dva puta na dan
75,000 do manje od 100,000/mm ³	10 mg oralno dva puta na dan
50,000 do manje od 75,000/mm ³	5 mg oralno dva puta na dan

Preporučena početna doza leka Jakavi kod policitemije vere (PV) je 10 mg primenjena oralno dva puta na dan.

Preporučena početna doza leka Jakavi kod akutne i hronične bolesti kalema protiv domaćina (*engl. graft versus host disease*, GvHD) je 10 mg primenjena oralno dva puta na dan. Lek Jakavi se može uvesti kao dodatna terapija kontinuiranoj primeni kortikosteroida i/ili inhibitora kalcineurina (CNI).

Podešavanje doze

Doze se mogu podešavati na osnovu efikasnosti i bezbednosti.

Mijelofibroza i policitemija vera

Ako se smatra da je efikasnost nedovoljna, a broj trombocita je odgovarajući, doza se može povećavati za maksimalno 5 mg dva puta na dan, do maksimalne doze od 25 mg dva puta na dan.

Početnu dozu ne treba povećavati u toku prve četiri nedelje lečenja, a zatim ne češće od jednom na svake 2 nedelje.

Terapiju treba obustaviti kad broj trombocita padne ispod 50000/mm³ ili kada je apsolutni broj neutrofila manji od 500/mm³. Kod PV, terapiju bi trebalo takođe obustaviti kada koncentracija hemoglobina bude manja od 8 g/dL. Posle oporavka krvne slike iznad ovih koncentracija, doziranje se može ponovo započeti sa 5 mg dva puta na dan i postepeno povećavati na osnovu pažljivog praćenja vrednosti kompletne krvne slike, uključujući i diferencijalni broj leukocita.

Smanjivanje doze treba uzeti u obzir ako se broj trombocita smanji tokom terapije kako je navedeno u tabeli, sa ciljem da se izbegne kompletna obustava davanja leka zbog trombocitopenije.

Tabela 2 Preporuke doziranja kod pacijenata sa MF zbog trombocitopenije

	Doza u trenutku pada broja trombocita				
	25 mg dva puta na dan	20 mg dva puta na dan	15 mg dva puta na dan	10 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan
Broj trombocita	Nova doza				
100,000 do 125,000/mm ³	20 mg dva puta na dan	15 mg dva puta na dan	Nema izmene	Nema izmene	Nema izmene
75,000 do <100,000/mm ³	10 mg dva puta na dan	10 mg dva puta na dan	10 mg dva puta na dan	Nema izmene	Nema izmene
50,000 do <75,000/mm ³	5 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan	Nema izmene
Manje od 50,000/mm ³	Obustava	Obustava	Obustava	Obustava	Obustava

Kod PV, smanjivanje doze takođe treba uzeti u obzir ako koncentracija hemoglobina bude manja od 12 g/dL i preporučljivo je ako padne ispod 10 g/dL.

Bolest kalema protiv domačina

Smanjenje doze i privremeni prekid terapije može biti potreban kod pacijenata sa GvHD koji imaju trombocitopeniju, neutropeniju ili povišen ukupni bilirubin nakon standardne potporne terapije uključujući primenu faktora rasta, antiinfektivnu terapiju i transfuziju. Preporučuje se smanjenje za jedan dozni nivo (sa 10 mg dva puta dnevno na 5 mg dva puta dnevno ili sa 5 mg dva puta dnevno na 5 mg jednom dnevno). Kod pacijenata koji ne mogu da podnesu lek Jakavi u dozi od 5 mg jednom dnevno mora se prekinuti terapija. Detaljne preporuke doziranja date su u tabeli 3.

Tabela 3 Preporuke doziranja tokom terapije ruksolitinitibom kod pacijenata sa GvHD zbog trombocitopenije, neutropenije ili povišenog ukupnog bilirubina

Laboratorijski parametar	Preporuka doziranja
Broj trombocita < 20,000/mm ³	Smanjiti dozu leka Jakavi za jedan dozni nivo. Ako je broj trombocita $\geq 20,000/\text{mm}^3$ u toku sedam dana, doza leka se može povećati na početni dozni nivo, u suprotnom održavati smanjenu dozu.
Broj trombocita < 15,000/mm ³	Obustaviti primenu leka Jakavi dok broj trombocita ne bude $\geq 20,000/\text{mm}^3$, a zatim nastaviti primenu leka dozom smanjenom za jedan dozni nivo.
Apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 500/\text{mm}^3$ do $< 750/\text{mm}^3$	Smanjiti dozu leka Jakavi za jedan dozni nivo. Nastaviti primenu leka na početnom doznom nivou, ako je $\text{ABN} > 1,000/\text{mm}^3$.
Apsolutni broj neutrofila $< 500/\text{mm}^3$	Obustaviti primenu leka Jakavi dok ABN ne bude $> 500/\text{mm}^3$, a zatim nastaviti primenu leka dozom smanjenom za jedan dozni nivo. Ako je $\text{ABN} > 1000/\text{mm}^3$, doziranje se može nastaviti početnom dozom.
Povišen ukupni bilirubin nije uzrokovan GvHD (jetra nije zahvaćena GvHD)	$> 3,0$ do $5,0$ x gornje granice normale (GGN): nastaviti primenu leka Jakavi dozom smanjenom za jedan dozni nivo do $\leq 3,0$ x GGN. $> 5,0$ do $10,0$ x GGN: obustaviti primenu leka Jakavi do 14 dana dok ukupni bilirubin ne bude

	<p>≤3,0 x GGN. Ako je ukupni bilirubin ≤3,0 x GGN, doziranje se može nastaviti trenutnom dozom. Ako nije ≤3,0 x GGN nakon 14 dana, nastaviti primenu leka dozom smanjenom za jedan dozni nivo.</p> <p>>10,0 x GGN: obustaviti primenu leka Jakavi dok ukupni bilirubin ne bude ≤3,0 x GGN, zatim nastaviti dozom smanjenom za jedan dozni nivo.</p>
Povišen ukupni bilirubin uzrokovan GvHD (GvHD jetre)	>3,0 x GGN: nastaviti primenu leka Jakavi dozom smanjenom za jedan dozni nivo dok ukupni bilirubin ne bude ≤3,0 x GGN.

Podешavanje doze uz istovremenu terapiju snažnim CYP3A4 inhibitorima ili dualnim CYP2C9/3A4 inhibitorima

Kada se ruksolitinib daje istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili dvojnimi inhibitorima enzima CYP2C9 i CYP3A4 (npr. flukonazol) doza ruksolitinitiba bi trebala da se smanji za približno 50%, i da se primenjuje dva puta dnevno (videti odeljak 4.5). Treba izbegavati istovremenu primenu ruksolitinitiba sa dnevnom dozom flukonazola većom od 200 mg.

Dok se istovremeno primenjuju snažni inhibitori CYP3A4 ili dvojni inhibitori enzima CYP2C9 i CYP3A4 preporučuje se češća kontrola (npr. dva puta nedeljno) hematoloških parametara i kliničkih znakova i simptoma neželjenih reakcija povezanih sa ruksolitinitibom.

Posebne populacije

Poremećaj funkcije bubrega

Nije potrebno posebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 mL/min) preporučena početna doza na osnovu broja trombocita kod pacijenata sa MF trebala bi da se smanji za oko 50% i da se primenjuje dva puta dnevno. Preporučena početna doza za pacijente sa PV i GvHD sa teškim poremećajem bubrežne funkcije je 5 mg dva puta na dan. Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti u odnosu na parametre bezbednosti i efikasnosti tokom terapije ruksolitinitibom.

Podaci o najboljim opcijama doziranja za pacijente u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi su ograničeni. Farmakokinetička/farmakodinamska simulacija zasnovana na raspoloživim podacima za ovu populaciju ukazuje da bi početna doza za pacijente sa MF sa ESRD na hemodijalizi trebala da bude pojedinačna doza od 15 mg-20 mg ili dve doze od 10 mg uzete sa razmakom od 12 sati, koja se daje po završetku hemodijalize, i to samo onog dana kada se hemodijaliza obavlja. Pojedinačna doza od 15 mg se preporučuje pacijentima sa MF čiji je broj trombocita između 100000/mm³ i 200000/mm³. Pojedinačna doza od 20 mg ili dve doze od po 10 mg uzete sa razmakom od 12 sati se preporučuju pacijentima sa MF čiji je broj trombocita >200000/mm³. Naredne doze (pojedinačne doze ili dve doze od po 10 mg uzete sa razmakom od 12 sati) treba primeniti na dan same dijalize, pošto se dijaliza završi.

Preporučena početna doza kod pacijenata sa PV sa ESRD na hemodijalizi je pojedinačna doza od 10 mg ili dve doze od 5 mg uzete sa razmakom od 12 sati, koja se daje po završetku dijalize i to samo onog dana kada se hemodijaliza obavlja. Ove preporuke za doziranje su zasnovane na simulaciji i bilo koja modifikacija doze u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti (ESRD) trebala bi da bude praćena monitoringom bezbednosti i efikasnosti kod svakog pacijenta posebno. Nema dostupnih podataka o doziranju kod pacijenata koji se podvrgavaju peritonealnoj dijalizi ili kontinuiranoj venovenskoj hemofiltraciji (videti odeljak 5.2).

Nema podataka o pacijentima sa GvHD i ESRD.

Poremećaj funkcije jetre

Kod pacijenata sa MF sa bilo kojim poremećajem funkcije jetre, preporučena početna doza na osnovu broja trombocita treba da se smanji za približno 50% i primenjuje dva puta dnevno. Naredne doze treba da se podese na osnovu pažljivog praćenja bezbednosti i efikasnosti. Preporučena početna doza je 5 mg dva puta na dan kod pacijenata sa PV. Pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, dok uzimaju ruksolitinib bi trebalo da se uradi kompletna krvna slika, uključujući i diferencijalni broj leukocita, najmanje jednom nedeljno ili na dve nedelje tokom prvih 6 nedelja posle započinjanja terapije ruksolitinibom, a zatim kako je klinički indikovano po stabilizaciji funkcije jetre i krvne slike. Doza ruksolitiniba može da se podešava kako bi se smanjio rizik od citopenije.

Kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem jetre koje nije povezano s GvHD, početnu dozu ruksolitiniba treba smanjiti za 50% (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata kojima je jetra zahvaćena GvHD-om i povišen im je ukupan bilirubin na $>3 \times$ GGN, potrebno je učestalije pratiti krvnu sliku zbog toksičnosti i preporučeno je smanjenje doze za jedan dozni nivo.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Ne postoje preporuke za dodatno podešavanje doze kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Nisu utvrđene bezbednost i efikasnost leka Jakavi kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina sa MF i PV. Nema dostupnih podataka (videti odeljak 5.1).

Kod pedijatrijskih pacijenata (12 godina i starijih) sa GvHD, bezbednost i efikasnost leka Jakavi podržana je dokazima iz randomizovanih kliničkih studija faze 3 REACH2 i REACH3. Doza leka Jakavi kod pedijatrijskih pacijenata sa GvHD uzrasta 12 godina i starijih ista je kao i kod odraslih. Bezbednost i efikasnost leka Jakavi nije ustanovljena kod pacijenata mlađih od 12 godina.

Obustava terapije

Terapija MF i PV može da se nastavi sve dok je odnos koristi i rizika pozitivan. Međutim, terapija može da se obustavi 6 meseci nakon započinjanja terapije ako nema smanjenja veličine slezine ili ublažavanja simptoma, od početka lečenja.

Preporučuje se da se, kod pacijenata koji su pokazali određeni stepen kliničkog poboljšanja, terapija ruksolitinibom obustavi ako se održava uvećanje slezine u dužini za 40% u poređenju sa vrednošću na početku terapije (što približno odgovara povećanju zapremine slezine od oko 25%), a nema više vidljivog dodatnog poboljšanja simptoma povezanih sa bolešću.

Kod GvHD se postepeno smanjenje leka Jakavi može razmotriti kod pacijenata s odgovorom i nakon prekida primene kortikosteroida. Preporučuje se smanjenje doze leka Jakavi za 50% svaka dva meseca. Ako se znaci ili simptomi GvHD-a ponove za vreme ili nakon postepenog smanjenja doze leka Jakavi, potrebno je razmotriti ponovno povećanje doze.

Način primene

Lek Jakavi se uzima oralno, sa hranom ili bez nje.

Ako se propusti doza, pacijent ne treba da uzima dodatnu dozu, ali treba da uzme narednu, kako je propisano.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Trudnoća i dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mijelosupresija

Terapija lekom Jakavi može da izazove hematološke neželjene reakcije na lek, uključujući trombocitopeniju, anemiju i neutropeniju. Kompletna krvna slika, uključujući i diferencijalni broj leukocita moraju da se urade pre započinjanja terapije lekom Jakavi. Terapiju treba obustaviti kod pacijenata sa MF sa brojem trombocita ispod $50000/\text{mm}^3$ odnosno kod kojih je apsolutni broj neutrofila ispod $500/\text{mm}^3$ (videti odeljak 4.2).

Primećeno je da je razvoj trombocitopenije tokom terapije verovatniji kod pacijenata sa MF sa niskim brojem trombocita ($<200000/\text{mm}^3$) na početku terapije.

Trombocitopenija je po pravilu reverzibilna i obično se kontroliše smanjenjem doze ili privremenom obustavom leka Jakavi (videti odeljke 4.2 i 4.8). Međutim, ako je to klinički indikovano, može biti potrebna i transfuzija trombocita.

Pacijentima kojima se razvije anemija može biti potrebna transfuzija. Takođe bi trebalo da se uzme u obzir podešavanje doze ili prekid terapije za pacijente koji razvijaju anemiju.

Kod pacijenata koji imaju koncentraciju hemoglobina manju od $10,0 \text{ g/dL}$ na početku terapije postoji i veći rizik od pada hemoglobina na koncentraciju manju od $8,0 \text{ g/dL}$ u toku terapije u poređenju sa pacijentima koji imaju višu početnu koncentraciju hemoglobina (79,3% prema 30,1%). Češća kontrola hematoloških parametara i kliničkih znakova i simptoma neželjenih reakcija povezanih sa lekom Jakavi se preporučuje kod pacijenata kod kojih je na početku terapije koncentracija hemoglobina manji od $10,0 \text{ g/dL}$.

Neutropenija (apsolutni broj neutrofila <500) je generalno bila reverzibilna i mogla je da bude kontrolisana privremenom obustavom terapije lekom Jakavi (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Kompletnu krvnu sliku treba kontrolisati kako je klinički indikovano i dozu podešavati po potrebi (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Infekcije

Ozbiljne bakterijske, mikobakterijske, gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije događale su se kod pacijenata lečenih lekom Jakavi. Kod pacijenata treba procenjivati rizik od razvoja ozbiljnih infekcija. Lekari treba pažljivo da prate pacijente koji uzimaju lek Jakavi kako bi uočili znakove i simptome infekcije i kako bi odmah započeli sa odgovarajućom terapijom. Lečenje lekom Jakavi ne bi trebalo započinjati dok se ne izleči svaka aktivna ozbiljna infekcija.

Kod pacijenata koji primaju lek Jakavi zabeležena je tuberkuloza. Pre početka lečenja, kod pacijenata treba proveriti postojanje aktivne ili inaktivne („latentne“) tuberkuloze, prema lokalnim preporukama. To može uključivati anamnezu, mogući prethodni kontakt sa tuberkulozom i/ili odgovarajuće nalaze, kao što je rendgen pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, prema potrebi. Lekare koji propisuju lek podsećamo na rizik od lažno negativnog tuberkulinskog kožnog testa, posebno kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunokompromitovani.

Kod pacijenata sa hroničnim HBV infekcijama koji uzimaju lek Jakavi zabeležena su povećanja virusnog opterećenja hepatitisom B (titar HBV-DNK), sa ili bez povećanja koncentracije alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze. Pre početka terapije lekom Jakavi preporučuje se provera na HBV infekciju. Pacijente sa hroničnom HBV infekcijom bi trebalo lečiti i pratiti u skladu sa kliničkim smernicama.

Herpes zoster

Lekari treba pacijentima da objasne koji su rani znaci i simptomi herpes zostera, uz savet da terapiju ove infekcije treba započeti što je pre moguće.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) zabeležena je kod terapije lekom Jakavi. Lekari moraju posebno da paze na simptome koji upućuju na PML, koje pacijenti možda neće primetiti (npr. kognitivni neurološki ili psihijatrijski simptomi ili znaci). Potrebno je pratiti pacijente zbog moguće pojave ili pogoršanja bilo kojeg od tih simptoma ili znakova, a ako se takvi simptomi/znaci pojave, potrebno je razmotriti upućivanje neurologu ili odgovarajuće dijagnostičke mere za PML. Ako postoji sumnja na PML, dalje doziranje treba obustaviti dok se ne isključi PML.

Nemelanomski karcinom kože

Prijavljeni su slučajevi nemelanomskog karcinoma kože (engl. *Non-melanoma skin cancers*, NMSC), uključujući karcinom bazalnih ćelija, skvamoznih ćelija i Merkel-ovih ćelija kod pacijenata koji su bili na terapiji ruksolitinibom. Većina tih pacijenata sa MF i PV je imala u anamnezi produženu terapiju hidroksiureom i prethodni NMSC ili pre-maligne lezije na koži. Nije utvrđena uzročno-posledična veza sa ruksolitinibom. Preporučuju se periodični pregledi kože kod pacijenata sa povećanim rizikom od karcinoma kože.

Poremećaji/povećanje koncentracije lipida

Lečenje lekom Jakavi povezano je sa povećanjem lipidnih parametara, uključujući ukupan holesterol, lipoproteine velike gustine (HDL), lipoproteine male gustine (LDL) i trigliceride. Preporučuje se praćenje koncentracije lipida i terapija dislipidemije prema kliničkim vodičima.

Posebne populacije

Poremećaj funkcije bubrega

Početnu dozu leka Jakavi bi trebalo smanjiti kod pacijenata s teškim poremećajem funkcije bubrega. Za pacijente sa terminalnim bubrežnim oboljenjem koji su na hemodijalizi, početna doza bi trebalo da se bazira na broju trombocita kod pacijenata sa MF, dok je preporučena početna doza kod pacijenata sa PV jedna doza od 10 mg (videti odeljak 4.2). Naredne doze (pojedinačna doza od 20 mg ili dve doze od 10 mg date u razmaku od 12 sati kod pacijenata sa MF; pojedinačna doza od 10 mg ili dve doze od 5 mg date u razmaku od 12 sati kod pacijenata sa PV) bi trebalo da se daju na dan kada se radi hemodijaliza, i to po završetku hemodijalize. Dodatna podešavanja doze treba da se rade uz pažljivu procenu bezbednosti i efikasnosti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Poremećaj funkcije jetre

Početna doza leka Jakavi treba da bude smanjena za približno 50% kod pacijenata sa MF i PV sa poremećajem funkcije jetre. Dalja podešavanja doze treba da se zasnivaju na proceni bezbednosti i efikasnosti ovog leka. Kod pacijenata sa GvHD sa poremećajem funkcije jetre koji nije povezan sa GvHD, početna doza leka Jakavi treba da se smanji za oko 50 % (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Interakcije

Ako se lek Jakavi daje istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 enzima (npr. flukonazol) njegova doza treba da se smanji za približno 50%, i primenjuje dva puta dnevno (za praćenje učestalosti videti odeljke 4.2 i 4.5).

Istovremena upotreba citoreduktivnih terapija sa lekom Jakavi povezana je sa citopenijama koje se mogu kontrolisati (videti odeljak 4.2 za modifikaciju doze tokom citopenije).

Dejstvo nagle obustave leka

Po obustavi ili potpunom prekidu terapije lekom Jakavi, moguće je da se simptomi MF ponovo jave u periodu od približno nedelju dana. Bilo je slučajeva da su pacijenti koji su prestali da uzimaju lek Jakavi, doživeli teže neželjene događaje, a posebno u slučaju istovremenog prisustva druge bolesti. Nije utvrđeno da li je nagla obustava leka Jakavi doprinela ovim događajima. Osim ako nagla obustava nije neophodna,

trebalo bi razmotriti postepeno smanjivanje doze leka Jakavi, iako nije dokazana korist od postepenog smanjivanja doze.

Pomoćne supstance

Lek Jakavi sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim, naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Jakavi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija rađena su samo kod odraslih.

Ruksolitinib se eliminiše metabolizmom putem CYP3A4 i CYP2C9. Prema tome, lekovi koji inhibiraju ove enzime mogu da dovedu do povećane izloženosti ruksolitinibu.

Interakcije zbog kojih dolazi do smanjenja doze ruksolitiniba

Inhibitori CYP3A4

Snažni CYP3A4 inhibitori (kao što su, između ostalih, boceprevir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol)

Kod zdravih ispitanika istovremeno davanje leka ruksolitinib (jedna doza od 10 mg) sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, dovelo je do povećanja C_{max} (maksimalna koncentracija u plazmi) ruksolitiniba za 33% i povećanja PIK (površina ispod krive) ruksolitiniba za 91%, u odnosu na primenu samo ruksolitiniba. Poluvreme eliminacije je bilo produženo sa 3,7 na 6,0 h kada se istovremeno primenjivao ketokonazol.

Kada se ruksolitinib daje uz snažne CYP3A4 inhibitore, njegova pojedinačna doza trebalo bi da se smanji za približno 50% i primenjuje dva puta dnevno.

Pacijente treba pažljivo kontrolisati (npr. dva puta nedeljno) na citopenije, a dozu podešavati na osnovu bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 4.2).

Dvojni CYP2C9 i CYP3A4 inhibitori

Kod zdravih ispitanika istovremeno davanje leka ruksolitinib (jedna doza od 10 mg) sa dvojnim CYP2C9 i CYP3A4 inhibitorom flukonazolom dovelo je do povećanja C_{max} i PIK koje je bilo veće od 47% i 232% u odnosu kada je dat samo ruksolitinib.

Treba razmotriti smanjenje doze za 50% kada se koriste lekovi koji su dvojni inhibitori CYP2C9 i CYP3A4 enzima (npr. flukonazol). Izbegavati istovremenu primenu ruksolitiniba sa dnevnom dozom flukonazola većom od 200 mg.

Induktori enzima

CYP3A4 induktori (kao što su, između ostalih, avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), kantarion (Hypericum perforatum))

Pacijente treba pažljivo pratiti i dozu podešavati na osnovu bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 4.2).

Kod zdravih ispitanika koji su uzimali ruksolitinib (pojedinačna doza od 50 mg) posle snažnog induktora CYP3A4 rifampicina (dnevna doza od 600 mg tokom 10 dana), PIK ruksolitiniba bila je 70% niža nego posle davanja samog ruksolitiniba. Izloženost aktivnim metabolitima ruksolitiniba ostala je neizmenjena. Sveukupno, farmakodinamska aktivnost ruksolitiniba bila je slična, ukazujući na to da je indukcija CYP3A4 dovela do minimalnih promena u farmakodinamici. Međutim, ovo bi moglo da bude povezano s tim što visoka doza ruksolitiniba dovodi do farmakodinamskog dejstva blizu E_{max} . Moguće je i da će kod

pojedinačnog pacijenta biti potrebno povećanje doze ruksolitiniba kada se započinje lečenje snažnim induktorom enzima.

Druge interakcije sa ruksolitinibom koje treba uzeti u obzir

Blagi ili umereni inhibitori CYP3A4 (kao što su, između ostalih, ciprofloksacin, eritromicin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)

Kod zdravih ispitanika, istovremeno davanje ruksolitiniba (pojedinačna doza od 10 mg) sa eritromicinom 500 mg dva puta na dan tokom četiri dana dovela je do povećanja C_{max} ruksolitiniba za 8% i povećanja PIK za 27%, u odnosu na primenu samo ruksolitiniba.

Ne preporučuje se podešavanje doze kada se ruksolitinib daje istovremeno sa blagim do umerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. eritromicin). Međutim, pacijente treba pažljivo pratiti da se identifikuje eventualna citopenija kada se započinje terapija umerenim inhibitorom CYP3A4.

Dejstva ruksolitiniba na druge lekove

Supstance koje se transportuju pomoću P-glikoproteina ili drugih transportera

Ruksolitinib može da inhibira P-glikoprotein i protein rezistencije kancera dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) u crevima. Ovo može da dovede do povećane sistemske izloženosti supstratima ovih transportera, kao što su dabigatran eteksilat, ciklosporin, rosuvastatin i potencijalno digoksin. Savetuje se terapijsko praćenje leka (engl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) ili kliničko praćenje primenjene supstance.

Moguće je i da potencijalna inhibicija P-gp i BCRP u crevima može biti minimalna ako se vreme između davanja dva leka maksimalno produži.

Ispitivanje na zdravim ispitanicima pokazalo je da ruksolitinib nije inhibirao metabolizam oralnog midazolama, CYP3A4 supstrata. Stoga se ne očekuje povećana izloženost CYP3A4 supstratima kada se kombinuju sa ruksolitinibom. Drugo ispitivanje na zdravim ispitanicima pokazalo je da ruksolitinib ne utiče na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva koji sadrži etinilestradiol i levonorgestrel. Stoga se ne očekuje da će istovremena primena ruksolitiniba uticati na kontraceptivnu efikasnost ove kombinacije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi leka Jakavi kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da je ruksolitinib embriotoksičan i fetotoksičan. Teratogenost nije zabeležena kod pacova ili kunića. Međutim, granice izloženosti u poređenju sa najvećim kliničkim dozama bile su niske, pa su rezultati stoga od ograničenog značaja za ljude (videti odeljak 5.3). Nije poznato koliki je potencijalni rizik po ljude. Kao mera predostrožnosti, upotreba leka Jakavi tokom trudnoće je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija

Žene koje mogu da rađaju treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije lekom Jakavi. Ako do trudnoće ipak dođe tokom terapije lekom Jakavi, mora se obaviti procena koristi i rizika za svaku pacijentkinju posebno uz pažljivo praćenje vezano za potencijalne rizike po fetus (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Lek Jakavi se ne sme koristiti tokom dojenja (videti odeljak 4.3), pa stoga dojenje treba obustaviti kada se započne terapija. Nije poznato da li se ruksolitinib i/ili njegovi metaboliti izlučuju u humano mleko. Ne

može se isključiti rizik po odojče. Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se ruksolitininib i njegovi metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3).

Plodnost

Nema podataka o dejstvu ruksolitininiba na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije zapaženo nikakvo dejstvo na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Jakavi nema ili ima zanemarljivo sedativno dejstvo. Međutim, pacijenti koji oseće vrtoglavicu nakon primene ruksolitininiba ne treba da upravljaju ni vozilima, ni mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Mijelofibroza

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek bile su trombocitopenija i anemija.

Hematološke neželjene reakcije na lek (bilo koji stepen po Zajedničkim terminološkim kriterijumima za neželjene događaje, engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) uključile su anemiju (83,8%), trombocitopeniju (80,5%) i neutropeniju (20,8%).

Anemija, trombocitopenija i neutropenija su povezani sa primenjenom dozom.

Tri najčešće nehematološke neželjene reakcije na lek bile su: pojava modrica (33,3%), druga krvarenja (uključujući epistaksu, postproceduralno krvarenja i hematuriju) (24,3%), i vrtoglavica (21,9%).

Tri najčešće nehematološke laboratorijske abnormalnosti prepoznate kao neželjene reakcije bile su: povišena alanin aminotransferaza (40,7%), povišena aspartat aminotransferaza (31,5%) i hipertrigliceridemija (25,2%). U kliničkim studijama MF faze 3 nisu bili uočeni ni hipertrigliceridemija ili povišena aspartat aminotransferaza stepena 3 ili 4 prema CTCAE-u, niti povećanje alanin aminotransferaze ili hiperholesterolemija stepena 4 prema CTCAE-u.

Prekid terapije usled neželjenih događaja, bez obzira na uzročno posledičnu vezu, uočeni su kod 30,0% pacijenata.

Policitemija vera

Najučestalije prijavljene neželjene reakcije na lek bile su anemija i povećanje alanin aminotransferaze.

Hematološke neželjene reakcije (bilo kojeg stepena prema CTCAE-u) uključivale su anemiju (61,8%) i trombocitopeniju (25,0%) i neutropeniju (5,3%). Anemija ili trombocitopenija stepena 3 ili 4 prema CTCAE-u bile su prijavljene kod 2,9% odnosno 2,6%.

Tri najučestalije nehematološke neželjene reakcije bile su dobijanje težine (20,3%), vrtoglavica (19,4%), i glavobolja (17,9%).

Tri najučestalije nehematološke laboratorijske abnormalnosti (bilo kojeg stepena prema CTCAE-u), prepoznate kao neželjene reakcije, bile su povišena alanin aminotransferaza (45,3%), povišena aspartat aminotransferaza (42,6%) i hiperholesterolemija (34,7%). Nije bilo uočeno povećanje alanin aminotransferaze, niti hipertrigliceridemija stepena 4 prema CTCAE-u, a zabeleženo je jedno povećanje aspartat aminotransferaze stepena 4 prema CTCAE-u.

Prekid terapije usled neželjenih događaja, bez obzira na uzročno posledičnu vezu, bio je uočen kod 19,4% pacijenata.

Akutni GvHD

Najučestalije prijavljene neželjene reakcije na lek bile su trombocitopenija, anemija i neutropenija.

Hematološke laboratorijske abnormalnosti prepoznate kao neželjene reakcije uključuju trombocitopeniju (85,2%), anemiju (75,0%) i neutropeniju (65,1%). Anemija stepena 3 prijavljena je kod 47,7% pacijenata (stepen 4 nije primenljiv prema CTCAE v4.03). Trombocitopenija stepena 3 i 4 prijavljena je kod 31,3% tj. 47,7% pacijenata.

Tri najučestalije nehematološke neželjene reakcije na lek su bile infekcija citomegalovirusom (CMV) (32,3%), sepsa (25,4%) i infekcija urinarnog trakta (17,9%).

Tri najučestalije nehematološke laboratorijske abnormalnosti prepoznate kao neželjene reakcije na lek bile su povišena alanin aminotferaza (54,9%), povišena aspartat aminotferaza (52,3%) i hiperholesterolemija (49,2%). Većina je bila stepena 1 i 2.

Prekid terapije usled neželjenih događaja, bez obzira na uzročno posledičnu vezu, uočeni su kod 29,4% pacijenata.

Hronični GvHD

Najučestalije prijavljene neželjene reakcije na lek bile su anemija, hiperholesterolemija i povišena aspartat aminotferaza.

Hematološke laboratorijske abnormalnosti prepoznate kao neželjene reakcije na lek uključuju anemiju (68,6%), trombocitopeniju (34,4%) i neutropeniju (36,2%). Anemija stepena 3 prijavljena je kod 14,8% pacijenata (stepen 4 nije primenljiv prema CTCAE v4.03). Neutropenija stepena 3 i 4 prijavljena je kod 9,5% tj. 6,7%.

Tri najučestalije nehematološke neželjene reakcije na lek su bile hipertenzija (15,0%), glavobolja (10,2%) i infekcija urinarnog trakta (9,3%).

Tri najučestalije nehematološke laboratorijske abnormalnosti prepoznate kao neželjene reakcije na lek bile su hiperholesterolemija (52,3%), povišena aspartat aminotferaza (52,2%) i povišena alanin aminotferaza (43,1%). Većina je bila stepena 1 i 2.

Prekid terapije usled neželjenih događaja, bez obzira na uzročno posledičnu vezu, bio je uočen kod 18,1% pacijenata.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija na lek iz kliničkih ispitivanja

Procena bezbednosti leka Jakavi kod pacijenata sa MF rađena je na osnovu podataka dugotrajnog praćenja iz dve studije faze 3 (COMFORT-I i COMFORT-II), uključujući podatke od pacijenata koji su na početku randomizovani na ruksolitini (n=301) i pacijenata koji su primali ruksolitini nakon prelaska sa terapija koje su bile kontrole (n=156). Medijana izloženosti MF pacijenata, na kojoj se zasniva kategorizacija učestalosti neželjenih reakcija, bila je 30,5 meseci (opseg od 0,3 do 68,1 meseci).

Procena bezbednosti kod pacijenata sa PV rađena je na osnovu podataka dugotrajnog praćenja iz dve studije faze 3 (RESPONSE i RESPONSE 2) uključujući podatke od pacijenata koji su na početku randomizovani na ruksolitini (n=184) i pacijenata koji su primali ruksolitini nakon prelaska sa terapija koje su bile kontrole (n=156). Medijana izloženosti PV pacijenata, na kojoj se zasniva kategorizacija učestalosti neželjenih reakcija, bila je 41,7 meseci (opseg od 0,03 do 59,7 meseci).

Procena bezbednosti leka Jakavi kod pacijenata sa akutnim GvHD rađena je na osnovu podataka iz studije faze 3 REACH2, uključujući podatke pacijenata inicijalno randomizovanih na lek Jakavi (n=152) i pacijenata koji su dobili lek Jakavi nakon prelaska iz grupe sa najboljom dostupnom terapijom (engl. *the best available therapy*, BAT) (n=49). Medijana izloženosti pacijenata, na kojoj se zasniva kategorizacija

učestalosti neželjenih reakcija, bila je 8,9 nedelja (opseg 0,3 do 66,1 nedelja).

Procena bezbednosti leka Jakavi kod pacijenata sa hroničnim GvHD rađena je na osnovu podataka iz studije faze 3 REACH3, uključujući podatke pacijenata inicijalno randomizovanih na lek Jakavi (n=165) i pacijenata koji su dobili lek Jakavi nakon prelaska iz BAT grupe (n=61). Medijana izloženosti PV pacijenata, na kojoj se zasniva kategorizacija učestalosti neželjenih reakcija, bila je 41,4 nedelju (opseg 0,7 do 127,3 nedelja).

U programu kliničkih ispitivanja ozbiljnost neželjene reakcije na lek procenjena je na bazi CTCAE, gde se definišu kao stepen 1 = blago, stepen 2 = umereno, stepen 3 = ozbiljno i stepen 4 = životno ugrožavajuće ili onesposobljavajuće, stepen 5 = smrt.

Neželjene reakcije na lek iz kliničkih ispitivanja MF i PV (Tabela 4) i akutnog i hroničnog GvHD (Tabela 5) navedene su po MedDRA klasi sistema organa. U svakoj klasi sistema organa, neželjene reakcije na lek rangirane su po učestalosti, prvo su najčešće. Uz to, koriste se i odgovarajuće kategorije učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek po sledećoj konvenciji: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 4 Kategorija učestalosti neželjenih reakcija na lek u studijama faze 3 MF i PV

Neželjena reakcija na lek	Kategorija učestalosti za pacijente sa MF	Kategorija učestalosti za pacijente sa PV
Infekcije i infestacije		
Infekcije urinarnog trakta ^d	Veoma često	Veoma često
Herpes zoster ^d	Veoma često	Veoma često
Pneumonija	Veoma često	Često
Sepsa	Često	Povremeno
Tuberkuloza	Povremeno	Nepoznato ^c
Reaktivacija HBV	Nepoznato ^c	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema^{a,d}		
Anemija ^a		
CTCAE ^c stepen 4 (<6,5 g/dL)	Veoma često	Povremeno
CTCAE ^c stepen 3 (<8,0 – 6,5 g/dL)	Veoma često	Često
Bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Veoma često
Trombocitopenija ^a		
CTCAE ^c stepen 4 (<25 000/mm ³)	Često	Povremeno
CTCAE ^c stepen 3 (50000 – 25000/mm ³)	Veoma često	Često
Bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Veoma često
Neutropenija ^a		
CTCAE ^c stepen 4 (<500/mm ³)	Često	Povremeno
CTCAE ^c stepen 3 (<1000 – 500/mm ³)	Često	Povremeno

Bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Često
Pancitopenija ^{a,b}	Često	Često
Krvarenje (bilo koje krvarenje uključujući intrakranijalno, gastrointestinalno, modrice i druga krvarenja)	Veoma često	Veoma često
Modrice	Veoma često	Veoma često
Gastrointestinalno krvarenje	Veoma često	Često
Intrakranijalno krvarenje	Često	Povremeno
Druga krvarenja (uključujući epistaksu, postproceduralno krvarenje i hematuriju)	Veoma često	Veoma često
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Hiperholesterolemija ^a bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Veoma često
Hipertrigliceridemija ^a bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Veoma često
Porast telesne težine	Veoma često	Veoma često
Poremećaji nervnog sistema		
Vrtoglavica	Veoma često	Veoma često
Glavobolja	Veoma često	Veoma često
Gastrointestinalni poremećaji		
Povišena lipaza, bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Veoma često
Konstipacija	Veoma često	Veoma često
Flatulencija	Često	Često
Hepatobilijarni poremećaji		
Povišena alanin aminotransferaza ^a		
CTCAE ^c stepen 3 (>5x – 20x GGN)	Često	Često
Bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Veoma često
Povišena aspartat aminotransferaza ^a		
Bilo koji CTCAE ^c stepen	Veoma često	Veoma često
Vaskularni poremećaji		
Hipertenzija	Veoma često	Veoma često
^a Učestalost se zasniva na novim ili pogoršanim laboratorijskim vrednostima u poređenju sa početnim koncentracijama. ^b Pancitopenija je definisana koncentracijom hemoglobina <100 g/l, brojem trombocita <100x10 ⁹ /l i brojem neutrofila <1.5x10 ⁹ /l (ili niskim brojem leukocita stepena 2 ako nedostaje broj neutrofila) istovremeno u proceni laboratorijskih podataka ^c Uobičajeni naziv kriterijuma za neželjene događaje (CTCAE) verzija 3.0; stepen 1 = blaga, stepen 2 = umerena, stepen 3 = teška, stepen 4 = opasna po život ^d Ove neželjene reakcije na lek su opisane u tekstu. ^e Neželjene reakcije na lek prikupljene u postmarketinškom periodu		

Po obustavi leka, kod pacijenata sa MF moguća je ponovna pojava simptoma MF kao što su zamor, bol u kostima, visoka temperatura, pruritus, noćno znojenje, simptomatska splenomegalija i gubitak telesne mase. U kliničkim ispitivanjima sa MF ukupni skor simptoma za MF postepeno se vraća na početne vrednosti u roku od 7 dana po obustavi doziranja (videti odeljak 4.4).

Tabela 5 Kategorija učestalosti neželenih reakcija na lek u studijama faze 3 GvHD

	Akutni GvHD (REACH2)	Hronični GvHD (REACH3)
Neželjena reakcija na lek	Kategorija učestalosti	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije		
CMV infekcije	Veoma često	Često
CTCAE ³ stepen ≥ 3	Veoma često	Često
Sepsa	Veoma često	-
CTCAE stepen ≥ 3	Veoma često	-
Infekcije urinarnog trakta	Veoma često	Često
CTCAE stepen ≥ 3	Često	Često
Infekcije BK virusom	-	Često
CTCAE stepen ≥ 3	-	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Trombocitopenija ¹	Veoma često	Veoma često
CTCAE stepen 3	Veoma često	Često
CTCAE stepen 4	Veoma često	Veoma često
Anemija ¹	Veoma često	Veoma često
CTCAE stepen 3	Veoma često	Veoma često
Neutropenija ¹	Veoma često	Veoma često
CTCAE stepen 3	Veoma često	Često
CTCAE stepen 4	Veoma često	Često
Pancitopenija ^{1,2}	Veoma često	-
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Hiperholesterolemija ¹	Veoma često	Veoma često
CTCAE stepen 3	Često	Često
CTCAE stepen 4	Često	Povremeno
Porast telesne težine	-	Često
CTCAE stepen ≥ 3	-	N/A ⁵
Poremećaji nervnog sistema		
Glavobolja	Često	Veoma često
CTCAE stepen ≥ 3	Povremeno	Često
Vaskularni poremećaji		
Hipertenzija	Veoma često	Veoma često
CTCAE stepen ≥ 3	Često	Često
Gastrointestinalni poremećaji		
Povišena lipaza ¹	-	Veoma često
CTCAE stepen 3	-	Često
CTCAE stepen 4	-	Povremeno
Povišena amilaza ¹	-	Veoma često
CTCAE stepen 3	-	Često
CTCAE stepen 4	-	Često
Mučnina	Veoma često	-
CTCAE stepen ≥ 3	Povremeno	-
Konstipacija	-	Često
CTCAE stepen ≥ 3	-	N/A ⁵
Hepatobilijarni poremećaji		
Povišena alanin aminotransferaza ¹	Veoma često	Veoma često
CTCAE stepen 3	Veoma često	Često
CTCAE stepen 4	Često	Povremeno
Povišena aspartat aminotransferaza ¹	Veoma često	Veoma često
CTCAE stepen 3	Često	Često
CTCAE stepen 4	NP ⁵	Povremeno

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
Povišena kreatinin fosfokinaza u krvi ¹	-	Veoma često
CTCAE stepen 3	-	Često
CTCAE stepen 4	-	Često
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
Povišen kreatinin u krvi ¹	-	Veoma često
CTCAE stepen 3	-	Često
CTCAE stepen 4	-	N/A ⁵
¹ Učestalost se zasniva na novim ili pogoršanim laboratorijskim vrednostima u poređenju sa početnim nivoom. ² Pancitopenija je definisana koncentracija hemoglobina <100 g/l, brojem trombocita <100x10 ⁹ /l i brojem neutrofila <1.5x10 ⁹ /l (ili niskim brojem leukocita stepena 2 ako nedostaje broj neutrofila) istovremeno u proceni laboratorijskih podataka. ³ CTCAE Verzija 4.03. ⁴ Stepen ≥3 sepsa uključuje 20 (10%) događaja stepena 5. ⁵ Nije primenljivo: nema prijavljenih slučajeva		

Opis odabranih neželjenih reakcija na lek

Anemija

U kliničkim studijama MF faze 3, medijana vremena do početka prve CTCAE stepena 2 ili više, anemije iznosilo je 1,5 mesec. Jedan pacijent (0,3%) je prekinuo terapiju zbog anemije.

Kod pacijenata koji primaju lek ruksolitinitib srednje smanjenje koncentracije hemoglobina je dostiglo najnižu koncentraciju od približno 10 g/litru ispod početne vrednosti posle 8 do 12 nedelja terapije, a potom se postepeno oporavljao i dostigao novu ravnotežnu koncentraciju koja je bila približno 5 g/litru ispod početne vrednosti. Ovaj obrazac je zabeležen kod pacijenata nezavisno od toga da li su tokom terapije primali transfuziju.

U randomizovanom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju COMFORT-I 60,6% pacijenata sa MF koji su lečeni lekom Jakavi i 37,7% pacijenata sa MF koji su primali placebo primili su transfuziju eritrocita tokom randomizovane terapije. U studiji COMFORT-II stopa primljenih transfuzija koncentrovanih eritrocita je bila 53,4% u grupi pacijenata koji su primali lek Jakavi i 41,1% kod pacijenata koji su dobijali najbolju raspoloživu terapiju.

U randomizovanom periodu ključnih kliničkih ispitivanja, anemija je bila manje učestala kod pacijenata sa PV nego kod pacijenata sa MF (40,8% u odnosu na 82,4%). U populaciji sa PV, događaji stepena 3 i 4 prema CTCAE-u bili su prijavljeni kod 2,7%, dok je kod pacijenata sa MF učestalost bila 42,56%.

U studijama faze 3 akutne i hronične GvHD, anemija CTCAE stepena 3 prijavljena je kod 47,7% tj. 14,8% pacijenata.

Trombocitopenija

U kliničkim studijama MF faze 3 kod pacijenata koji su razvili trombocitopeniju stepena 3 ili 4, srednje vreme do njene pojave bilo je približno 8 nedelja. Trombocitopenija je po pravilu bila reverzibilna nakon smanjenja doze ili potpune obustave terapije. Medijana vremena do oporavka broja trombocita na vrednosti preko 50000/mm³ iznosilo je 14 dana. Tokom perioda randomizacije, transfuzije trombocita primenjene su kod 4,7% pacijenata koji su primali ruksolitinitib i kod 4,0% pacijenata koji su primali kontrolne terapije. Do obustave terapije zbog trombocitopenije došlo je kod 0,7% pacijenata koji su primali ruksolitinitib i 0,9% pacijenata koji su primali kontrolne terapije. Pacijenti kojima je broj trombocita pre započinjanja terapije ruksolitinitibom bio od 100000/mm³ do 200000/mm³ imali su veću učestalost trombocitopenije stepena 3 ili 4 u poređenju sa pacijentima koji imaju >200000/mm³ trombocita (64,2% prema 38,5%).

U randomizovanom periodu ključnih kliničkih ispitivanja, stopa pacijenata kod kojih se pojavila trombocitopenija bila je niža kod pacijenata sa PV (16,8%) u poređenju sa pacijentima sa MF (69,8%).

Učestalost teške (tj. stepena 3 i 4 prema CTCAE-u) trombocitopenije bila je niža kod pacijenata sa PV (2,7%) nego kod onih sa MF (11,6%).

U sudiji faze 3 akutnog GvHD, tromboctopenija stepena 3 i 4 primećena je kod 31,3% tj. 47,7% pacijenata. U sudiji faze 3 hroničnog GvHD, tromboctopenija stepena 3 i 4 bila je niža (5,9% i 10,7%) nego kod akutnog GvHD.

Neutropenija

U kliničkim studijama MF faze 3 kod pacijenata koji su razvili neutropeniju stepena 3 ili 4, srednje vreme do njenog početka bilo je oko 12 nedelja. Tokom perioda randomizacije odlaganje ili smanjenje doze zbog neutropenije zabeleženo je kod 1,0% pacijenata, a kod 0,3% pacijenata terapija je prekinuta zbog neutropenije.

U randomizovanom periodu kliničkih ispitivanja faze 3 kod pacijenata sa PV, neutropenija je bila prijavljena kod 1,6% pacijenata koji su primali ruksolitinib u poređenju sa 7% u grupi koja je primala referentne terapije. U grupi koja je primala ruksolitinib, kod jednog pacijenta se razvila neutropenija stepena 4 prema CTCAE-u. Produženo praćenje pacijenata koji su primali ruksolitinib pokazalo je da se kod 2 pacijenta razvila neutropenija stepena 4 prema CTCAE-u.

U sudiji faze 3 akutnog GvHD, neutropenija stepena 3 i 4 primećena je kod 17,9% tj. 20,6% pacijenata. U sudiji faze 3 hroničnog GvHD neutropenija stepena 3 i 4 bila je niža (9,5% i 6,7%) nego kod akutnog GvHD.

Krvarenje

U fazi 3 pivotalnih studija MF pojava krvarenja (uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno, pojavu modrica i ostale događaje krvarenja) zabeležena je kod 32,6% pacijenata izloženih ruksolitinibu i 23,2% pacijenata izloženih referentnim terapijama (placebo ili najbolja raspoloživa terapija). Učestalost događaja stepena 3-4 bila je slična kod pacijenata koji su primali ruksolitinib ili referentnu terapiju (4,7% prema 3,1%). Kod najviše pacijenata sa događajima krvarenja tokom terapije, prijavljivana je pojava modrica (65,3%). Događaj pojave modrica je češće prijavljivan kod pacijenata koji su uzimali ruksolitinib nego kod onih koji su primali referentnu terapiju (21,3% prema 11,6%). Intrakranijalno krvarenje zabeleženo je kod 1% pacijenata izloženih ruksolitinibu i 0,9% pacijenata izloženih referentnim terapijama. Gastrointestinalno krvarenje zabeleženo je kod 5,0% pacijenata izloženih ruksolitinibu u poređenju sa 3,1% pacijenata izloženih referentnim terapijama. Ostali događaji krvarenja (uključujući događaje kao što su epistaksa, postproceduralna hemoragija i hematurija) zabeleženi su kod 13,3% pacijenata na terapiji ruksolitinibom i 10,3% pacijenata izloženih referentnim terapijama.

Tokom dugotrajnog praćenja kliničkih studija faze 3 MF, kumulativna učestalost događaja krvarenja proporcionalno se povećala sa produženjem vremena praćenja. Modrice su bile najučestaliji događaj prijavljen u okviru događaja krvarenja (33,3%). Intrakranijalna i gastrointestinalna krvarenja bila su prijavljena kod 1,3% i 10,1% pacijenata.

U komparativnom periodu faze 3 kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa PV, događaji krvarenja (uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno, stvaranje modrica i druge događaje krvarenja) bili su zabeleženi kod 16,8% pacijenata lečenih ruksolitinibom i kod 15,3% pacijenata koji su primali najbolju dostupnu terapiju u studiji RESPONSE i kod 12,0% pacijenata koji su primali najbolju dostupnu terapiju u studiji RESPONSE 2. Stvaranje modrica bilo je zabeleženo kod 10,3% pacijenata lečenih ruksolitinibom, kod 8,1% pacijenata koji su primali najbolju dostupnu terapiju u studiji RESPONSE i kod 2,7% pacijenata koji su primali najbolju dostupnu terapiju u studiji RESPONSE 2. Nisu bili zabeleženi događaji intrakranijalnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja kod pacijenata koji su primali ruksolitinib. Kod jednog pacijenta lečenog ruksolitinibom došlo je do događaja krvarenja stepena 3 (postproceduralno krvarenje); nije zabeleženo nijedno krvarenje stepena 4. Drugi događaji krvarenja (uključujući događaje kao što su epistaksa, postproceduralno krvarenje, gingivalno krvarenje) bili su zabeleženi kod 8,7% pacijenata lečenih ruksolitinibom i kod 6,3% pacijenata lečenih najboljom dostupnom terapijom u studiji RESPONSE i kod 6,7% pacijenata lečenih najboljom dostupnom terapijom u studiji RESPONSE 2.

Tokom dugotrajnog praćenja kliničkih studija faze 3 PV, kumulativna učestalost događaja krvarenja proporcionalno se povećala sa produženjem vremena praćenja. Modrice su bile najučestaliji događaj prijavljen u okviru događaja krvarenja (17,4%). Intrakranijalna i gastrointestinalna krvarenja bila su prijavljena kod 0,3% i 3,5% pacijenata.

U komparativnom periodu faze 3 kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa akutnim GvHD, događaji krvarenja bili su zabeleženi kod 25,0% pacijenata lečenih ruksolitinitibom i kod 22,0% pacijenata koji su primali najbolju dostupnu terapiju u BAT grupi. U podgrupi događaja krvarenja, događaji su bili slični između grupa: modrice (5,9% u grupi ruksolitinitiba naspram 6,7% u BAT grupi), gastrointestinalni događaji (9,2% naspram 6,7%) i drugi hemoragijski događaji (13,2% naspram 10,7%). Intrakranijalno krvarenje je zabeleženo kod 0,7% pacijenata u BAT grupi, a ni kod jednog pacijenta u grupi sa ruksolitinitibom.

U komparativnom periodu faze 3 kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa hroničnim GvHD, događaji krvarenja bili su zabeleženi kod 11,5% pacijenata lečenih ruksolitinitibom i kod 14,6% pacijenata koji su primali najbolju dostupnu terapiju u BAT grupi. U podgrupi događaja krvarenja, događaji su bili slični između grupa: modrice (4,2% u grupi ruksolitinitiba naspram 2,5% u BAT grupi), gastrointestinalni događaji (1,2% naspram 3,2%) i drugi hemoragijski događaji (6,7% naspram 10,1%). Intrakranijalno krvarenje nije zabeleženo ni u jednog grupi.

Infekcije

U fazi 3 ključnih kliničkih ispitivanja sa MF, infekcije urinarnog trakta stepena 3 ili 4 zabeležene su kod 1,0% pacijenata, herpes zoster kod 4,3% i tuberkuloza kod 1,0%. U kliničkim ispitivanjima faze 3 prijavljena je sepsa kod 3,0% pacijenata. Produženo praćenje pacijenata lečenih ruksolitinitibom nije pokazalo tendenciju povećanja učestalosti sepse tokom vremena.

U randomizovanom periodu kliničkog ispitivanja faze 3 kod pacijenata sa PV prijavljena je jedna (0,5%) infekcija urinarnog trakta stepena 3 i nijedna stepena 4 prema CTCAE-u. Stopa herpes zostera bila je slična kod pacijenata sa PV (4,3%) i kod pacijenata sa MF (4,0%). Prijavljen je jedan slučaj postherpesne neuralgije stepena 3 prema CTCAE-u kod pacijenata sa PV. Pneumonija je prijavljena kod 0,5% pacijenata koji su primali ruksolitinitib u poređenju sa 1,6% kod pacijenata koji su primali referentnu terapiju. Ni jedan pacijent iz grupe koja je primala ruksolitinitib nije prijavio sepsu i tuberkulozu.

Tokom dugotrajnog praćenja kliničkih studija faze 3 PV, infekcije koje su bile učestalo prijavljene su infekcije urinarnog trakta (11,8%), herpes zoster (14,7%) i pneumonija (7,1%). Sepsa je prijavljena kod 0,6% pacijenata. Ni za jednog pacijenta nije prijavljena tuberkuloza tokom dugotrajnog praćenja.

U fazi 3 kliničkih ispitivanja akutnog GvHD tokom *uporednog perioda* zabeležene su infekcije urinarnog trakta kod 9,9% (stepen ≥ 3 , 3,3%) pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom u poređenju sa 10,7% (stepen ≥ 3 , 6,0%) u BAT grupi. CMV infekcije su zabeležene kod 28,3% (stepen ≥ 3 , 9,3%) pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom u poređenju sa 24,0% (stepen ≥ 3 , 10,0%) u BAT grupi. Sepsa je zabeležena kod 12,5% (stepen ≥ 3 , 11,1%) pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom u poređenju sa 8,7% (stepen ≥ 3 , 6,0%) u BAT grupi. Infekcije BK virusom su zabeležene samo kod 3 pacijenta u grupi sa ruksolitinitibom sa jednim događajem stepena 3. Tokom *produženog praćenja* pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom zabeležene su infekcije urinarnog trakta kod 17,9% (stepen ≥ 3 , 6,5%) pacijenata i CMV infekcije koje su zabeležene kod 32,3% (stepen ≥ 3 , 11,4%) pacijenata. CMV infekcije kod kojih su zahvaćeni organi zabeležene su kod nekoliko pacijenata; CMV kolitis, CMV enteritis i CMV gastrointestinalna infekcija bilo kog stepena zabeležene su kod četiri, dva tj. jednog pacijenta. Sepsa, uključujući septički šok, bilo kog stepena, zabeležena je kod 25,4% (stepen ≥ 3 , 21,9%) pacijenata.

U fazi 3 kliničkih ispitivanja hroničnog GvHD tokom *uporednog perioda* zabeležene su infekcije urinarnog trakta kod 8,5% (stepen ≥ 3 , 1,2%) pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom u poređenju sa 6,3% (stepen ≥ 3 , 1,3%) u BAT grupi. Infekcije BK virusom su zabeležene kod 5,5% (stepen ≥ 3 , 0,6%) pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom u poređenju sa 1,3% u BAT grupi. CMV infekcije koje su zabeležene kod 9,1% (stepen ≥ 3 , 1,8%) pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom u poređenju sa 10,8% (stepen ≥ 3 , 1,9%) u BAT grupi. Sepsa je zabeležena kod 2,4% (stepen ≥ 3 , 2,4%) pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom u poređenju sa 6,3% (stepen ≥ 3 , 5,7%) u BAT grupi. Tokom *produženog praćenja* pacijenata u grupi sa ruksolitinitibom zabeležene su infekcije urinarnog trakta kod 9,3% (stepen ≥ 3 , 1,3%) pacijenata i infekcije BK virusom kod 4,9%

(stepen ≥ 3 , 0,4%) pacijenata. CMV infekcije su zabeležene kod 8,8% (stepen ≥ 3 , 1,3%) pacijenata i sepsa kod 3,5% (stepen ≥ 3 , 3,5%) pacijenata.

Povišene lipaze

U randomizovanom periodu studije RESPONSE, pogoršanje vrednosti lipaza bilo je veće u grupi koja je primala ruksolitinib u poređenju sa kontrolnom grupom, uglavnom zbog razlika u porastima u okviru stepena 1 (18,2% prema 8,1%). Povećanja u stepenima ≥ 2 bila su slična između grupa. U studiji RESPONSE 2, učestalost je bila uporediva između grupe koja je primala ruksolitinib i kontrolne grupe (10,8% prema 8%). Tokom dugotrajnog praćenja kliničkih studija faze 3 PV, 7,4% i 0,9% pacijenata prijavilo je povišene vrednosti lipaze stepena 3 i stepena 4. Nisu prijavljeni istovremeni znaci i simptomi pankreatitisa sa povišenim vrednostima lipaza kod ovih pacijenata.

U studijama faze 3 MF COMFORT I i COMFORT II, visoke vrednosti lipaze prijavljene su kod 18,7% i 19,3% pacijenata u grupi koja je primala ruksolitinib u poređenju sa 16,6% i 14,0% kod pacijenata u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa povišenim vrednostima lipaza, nisu prijavljeni istovremeni znaci i simptomi pankreatitisa.

U fazi 3 kliničkih ispitivanja akutnog GvHD tokom *uporednog perioda*, nove ili pogoršane vrednosti lipaze zabeležene su kod 19,7% pacijenata u grupi sa ruksolitinibom u poređenju sa 12,5% u BAT grupi; odgovarajući porasti stepena 3 (3,1% naspram 5,1%) i stepena 4 (0% naspram 0,8%) bili su slični. Tokom *produženog praćenja* pacijenata u grupi sa ruksolitinibom zabeležene su povišene vrednosti lipaze kod 32,2% pacijenata; stepen 3 zabeležen je kod 8,7% i stepen 4 kod 2,2% pacijenata.

U fazi 3 kliničkih ispitivanja hroničnog GvHD tokom *uporednog perioda*, nove ili pogoršane vrednosti lipaze zabeležene su kod 32,1% pacijenata u grupi sa ruksolitinibom u poređenju sa 23,5% u BAT grupi; odgovarajući porasti stepena 3 (10,6% naspram 6,2%) i stepena 4 (0,6% naspram 0%) bili su slični. Tokom *produženog praćenja* pacijenata u grupi sa ruksolitinibom zabeležene su povišene vrednosti lipaze kod 35,9% pacijenata; stepen 3 zabeležen je kod 9,5% i stepen 4 kod 0,4% pacijenata.

Povišeni sistolni krvni pritisak

U fazi 3 ključnih kliničkih studija sa MF povećanje sistolnog krvnog pritiska od 20 mmHg ili više u poređenju sa početnim vrednostima zabeleženo je kod 31,5% pacijenata prilikom bar jedne posete u poređenju sa 19,5% pacijenata iz kontrolne grupe. U studiji COMFORT-I (pacijenti sa MF) srednje povećanje sistolnog krvnog pritiska u odnosu na početnu vrednost iznosilo je 0-2 mmHg kod onih koji su primali ruksolitinib u poređenju sa smanjenjem od 2-5 mmHg u grupi koja je primala placebo. U studiji COMFORT-II srednje vrednosti su se malo razlikovale između pacijenata sa MF koji su primali ruksolitinib, i onih u kontrolnoj grupi.

U randomizovanom periodu ključnog kliničkog ispitivanja pacijenata sa PV, srednji sistolni krvni pritisak povećao se za 0,65 mmHg u grupi koja je primala ruksolitinib u odnosu na smanjenje od 2 mmHg u grupi koja je primala najbolju dostupnu terapiju.

Pedijatrijski pacijenti

Kod ukupno 20 pacijenata uzrasta od 12 do <18 godina sa GvHD analizirana je bezbednost: 9 pacijenata (5 pacijenata u grupi sa ruksolitinibom i 4 u BAT grupi) u studiji REACH2 i 11 pacijenata (4 pacijenata u grupi sa ruksolitinibom i 7 u BAT grupi) u studiji REACH3. Na osnovu slične izloženosti primećene kod adolescenata i odraslih, bezbednost ruksolitiniba u preporučenoj dozi od 10 mg dva puta dnevno je slična po učestalosti i težini.

Stariji pacijenti

Kod ukupno 29 pacijenata u studiji REACH2 i 25 pacijenata u studiji REACH3 starih >65 godina lečenih ruksolitinibom analizirana je bezbednost. Sveukupno, nisu identifikovani bezbednosni problemi i bezbednosni profil pacijenata starih >65 godina je uopšteno konzistentan sa profilom pacijenata starosti 18-65 godina.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje lekom Jakavi. Pojedinačne doze od maksimalno 200 mg, primenjene akutno, su prihvatljivo podnošene. Ponavljano davanje doza većih od preporučenih povezuje se sa pojačanom mijelosupresijom, uključujući leukopeniju, anemiju i trombocitopeniju. Treba primeniti odgovarajuću potpornu terapiju.

Ne očekuje se da hemodijaliza ubrza eliminaciju ruksolitiniba.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antioneoplastični lekovi, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EJ01

Mehanizam dejstva

Ruksolitinib je selektivni inhibitor Janus vezane kinaze (JAKs – Janus Associated Kinases) JAK1 i JAK2 (IC_{50} vrednosti od 3,3 nanoM za JAK1 i 2,8 nM za JAK2 enzime). Oni su posrednici u signalizaciji brojnih citokina i faktora rasta koji su važni za hematopoezu i imunu funkciju.

MF i PV su mijeloproliferativne neoplazme za koje se zna da su povezane sa poremećenom signalizacijom JAK1 i JAK2. Smatra se da osnova ovog poremećaja uključuje visoke skoncentracije citokina u cirkulaciji koji aktiviraju metabolički put JAK-STAT, mutaciju za dobijanje funkcije kao što je JAK2V617F i stišavanje negativnih regulatornih mehanizama. Pacijenti sa MF ispoljavaju poremećenu signalizaciju JAK nezavisno od statusa mutacije JAK2V617F. Aktivirajuće mutacije u JAK2 (V617F ili ekson 12) nalaze se kod >95% pacijenata sa PV.

Ruksolitinib inhibira signalizaciju JAK-STAT i ćelijsku proliferaciju celularnih modela hematoloških maligniteta zavisnih od citokina, kao i Ba/F3 ćelija koje postaju nezavisne od citokina sa ekspresijom JAK2V617F mutiranog proteina, a IC_{50} se kreće u rasponu od 80-320 nM.

JAK-STAT signalni putevi imaju ulogu u regulisanju razvoja, proliferacije i aktivacije nekoliko tipova ćelija imunskog sistema važnih za GvHD patogenezu.

Farmakodinamska dejstva

Ruksolitinib inhibira citokinom indukovanu STAT3 fosforilaciju u punoj krvi zdravih ispitanika i pacijenata sa MF i pacijenata sa PV. Ruksolitinib dovodi do maksimalne inhibicije STAT3 fosforilacije 2 sata posle

doziranja, a ona se vraća na vrednosti blizu početnih nakon isteka 8 h i kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa MF, što govori da ne postoji akumulacija ni osnovnog jedinjenja, ni aktivnih metabolita.

Početna povećanja markera inflamacije, kao što su TNF α , IL-6 i CRP, povezanih sa konstitucionalnim simptomima, kod ispitanika sa MF smanjeni su u toku terapije ruksolitinihom. Tokom vremena pacijenti sa MF nisu postali refraktorni na farmakodinamska dejstva terapije ruksolitinihom. Slično tome, pacijenti sa PV su takođe imali početna povećanja markera inflamacije i koji su smanjeni u toku terapije ruksolitinihom.

U temeljnoj studiji QT intervala kod zdravih ispitanika, nije bilo naznaka dejstva ruksolitiniha na produžavanje QT/QTc kada su davane pojedinačne doze veće od terapijskih (200 mg), što govori da ruksolitinih ne deluje na repolarizaciju srca.

Klinička efikasnost i bezbednost

Mijelofibroza

Sprovedene su dve randomizovane kliničke studije faze 3 (COMFORT-I i COMFORT-II) kod pacijenata sa MF (primarna MF, MF posle policitemije vere ili MF posle esencijalne trombocitemije). U obe ove studije, pacijenti su imali palpabilnu splenomegaliju najmanje 5 cm ispod rebarnog luka i pripadali su srednjoj-2 ili kategoriji visokog rizika na osnovu usaglašenih kriterijuma međunarodne radne grupe (engl. *International Working Group Consensus Criteria*). Početna doza leka Jakavi bazirala se na broju trombocita. Pacijenti sa brojem trombocita $\leq 100,000/\text{mm}^3$ nisu bili podobni za uključivanje u COMFORT studiju, ali je 69 pacijenata bilo uključeno u EXPAND studiju, faze Ib, otvorenu studiju određivanja doze koda pacijenata sa MF (primarna MF, MF nakon policitemije vere ili MF nakon esencijalne trombocitemije) i početnim brojem trombocita između $\geq 50,000$ i $< 100,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I je bila dvostruko slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija sa 309 pacijenata koji su bili refraktorni na raspoloživu terapiju, ili nisu bili kandidati za raspoloživu terapiju. Primarni parametar efikasnosti bila je proporcija ispitanika koji su u 24. nedelji dostigli za $\geq 35\%$ smanjenje zapremine slezine od početne veličine, mereno magnetnom rezonancom (MRI) ili kompjuterizovanom tomografijom (CT).

Sekundarni parametri uključivali su dužinu održavanja smanjenja zapremine slezine u odnosu na početnu vrednost za $\geq 35\%$, procenat pacijenata koji su postigli smanjenje ukupnog skora simptoma za $\geq 50\%$, promenu u ukupnom skor u odnosu na početne simptome do 24. nedelje mereno modifikovanim dnevnikom Obrasca za procenu simptoma mijelofibroze (MFSAF - *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) v2.0, i sveukupno preživljavanje.

COMFORT-II je bila otvorena randomizovana studija sa 219 pacijenata. Pacijenti su bili randomizovani 2:1, grupa sa ruksolitinihom u odnosu na najbolju dostupnu terapiju. U grupi koja je primala najbolju raspoloživu terapiju, 47% pacijenata primalo je hidroksiureu i 16% pacijenata je primalo glukokortikoide. Primarni parametar efikasnosti bio je procenat pacijenata koji su postigli smanjenje zapremine slezine za $\geq 35\%$ od početne veličine u 48. nedelji, mereno pomoću MRI ili CT.

Sekundarni parametri uključivali su procenat pacijenata koji su postigli $\geq 35\%$ smanjenje zapremine slezine od početne veličine do 24. nedelje i trajanje održavanja ovog smanjenja za $\geq 35\%$ u odnosu na početnu veličinu zapremine slezine.

U studijama COMFORT-I i COMFORT-II, demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su uporedive u svim terapijskim grupama.

Tabela 6 Procenat pacijenata sa smanjenjem zapremine slezine za $\geq 35\%$ od početne veličine u 24. nedelji u studiji COMFORT-I i u 48. nedelji u studiji COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I	COMFORT-II
--	-----------	------------

	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Najbolja raspoloživa terapija (N=72)
Vremenski parametar	24. nedelja		48. nedelja	
Broj (%) ispitanika kod kojih je zapremina slezine smanjena za $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% intervali pouzdanosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-vrednost	<0,0001		<0,0001	

Značajno veći procenat pacijenata u grupi koja je uzimala lek Jakavi postigao je smanjenje zapremine slezine za $\geq 35\%$ u odnosu na početnu veličinu (Tabela 6) nezavisno od prisustva ili odsustva mutacije JAK2V617F (Tabela 7) ili podtipa bolesti (primarna MF, MF posle policitemije vere, MF posle esencijalne trombocitemije).

Tabela 7 Procenat pacijenata sa smanjenjem zapremine slezine za $\geq 35\%$ od početne veličine po statusu JAK mutacije (bezbednosna grupa)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Najbolja raspoloživa terapija	
Status JAK mutacije	Pozitivan (N=113) n (%)	Negativan (N=40) n (%)	Pozitivan (N=121) n (%)	Negativan (N=27) n (%)	Pozitivan (N=110) n (%)	Negativan (N=35) n (%)	Pozitivan (N=49) n (%)	Negativan (N=20) n (%)
Broj (%) ispitanika sa zapreminom slezine smanjenom za $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Vremenski parametar	Posle 24 nedelje				Posle 48 nedelja			

Verovatnoća održavanja odgovora slezine (smanjenje za $\geq 35\%$) uz lek Jakavi tokom najmanje 24 nedelje bila je 89% u COMFORT-I i 87% u COMFORT-II; 52% je održalo odgovore slezine tokom najmanje 48 nedelja u COMFORT-II ispitivanju.

U ispitivanju COMFORT-I, 45,9% ispitanika u grupi koja je primala lek Jakavi postiglo je poboljšanje za $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrednost u ukupnom skor u simptome u 24. nedelji (mereno pomoću dnevnika MFSAF v2.0), u poređenju sa 5,3% u placebo grupi ($p < 0,0001$ koristeći hi-kvadrat test). Srednja promena u opštem zdravstvenom statusu u 24. nedelji, merena pomoću EORTC QLQ C30, bila je +12,3 za lek Jakavi i -3,4 za placebo ($p < 0,0001$).

U ispitivanju COMFORT-I, nakon srednjeg vremena praćenja od 34,3 meseca, stopa smrtnosti kod pacijenata randomizovanih na ruksolitinib bila je 27,1% u odnosu na 35,1% kod pacijenata randomizovanih na placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029; $p = 0,0668$.

U ispitivanju COMFORT-I, nakon medijane praćenja od 61,7 meseci, stopa smrtnosti kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala ruksolitinib bila je 44,5% (69 od 155 pacijenata) u odnosu na 53,2% (82 od 154) kod pacijenata randomizovanih na placebo. Zabeleženo je smanjenje rizika od smrti za 31% u grupi na ruksolitinibu u poređenju sa grupom na placebo (HR 0,69; 95% CI 0,50-0,96; $p = 0,025$).

U ispitivanju COMFORT-II, nakon srednjeg vremena praćenja od 34,7 meseci, stopa smrtnosti kod pacijenata randomizovanih na ruksolitinib bila je 19,9% u odnosu na 30,1% kod pacijenata randomizovanih

na najbolju dostupnu terapiju (NDT); HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85; p=0,009. U oba ispitivanja niže stope smrtnosti zabeležene u ruksolitini grupi bile su uglavnom uzrokovane rezultatima dobijenim u podgrupama sa mijelofibrozmom nakon policitemije vere i mijelofibrozmom nakon esencijalne trombocitemije.

U ispitivanju COMFORT-II, nakon medijane praćenja od 55,9 meseci, stopa smrtnosti kod pacijenata randomizovanih na ruksolitini bila je 40,4% (59 od 146 pacijenata) u odnosu na 47,9% (35 od 73) kod pacijenata randomizovanih na najbolju dostupnu terapiju. Zabeleženo je smanjenje rizika od smrti za 33% u grupi na ruksolitini u poređenju sa grupom na najboljoj dostupnoj terapiji (HR 0,67; 95% CI 0,44-1,02; p=0,062).

Policitemija vera

Randomizovano, otvoreno, aktivno kontrolisano ispitivanje faze 3 (RESPONSE) bilo je sprovedeno na 222 pacijenta sa PV koji su imali rezistenciju na hidroksiureu ili su bili netolerantni, definisano na osnovu objavljenih kriterijuma međunarodne radne grupe Evropske mreže za leukemiju (ELN). 110 pacijenata je bilo randomizovano u grupu koja je primala ruksolitini, a 112 pacijenata u grupu koja je primala NDT. Početna doza leka Jakavi je bila 10 mg dva puta na dan. Doze su zatim bile prilagođene individualno kod pacijenata na osnovu podnošljivosti i efikasnosti uz maksimalnu dozu od 25 mg dva puta na dan. NDT je odabrao istraživač za svakog pacijenta posebno, a uključivao je hidroksiureu (59,5%), interferon/pegilovani interferon (11,7%), anagrelid (7,2%), pipobroman (1,8%) i posmatranje (15,3%).

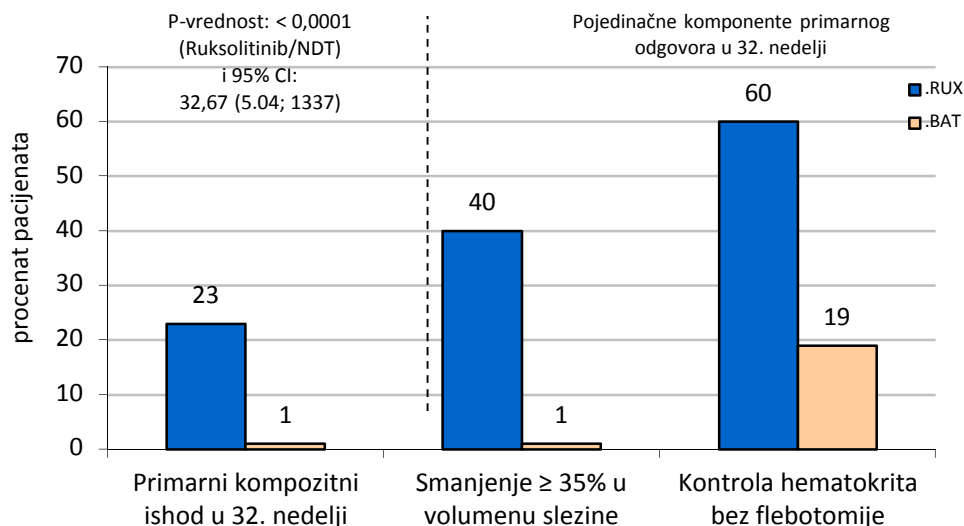
Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su uporedive između dve terapijske grupe. Medijana starosne dobi je bila 60 godina (raspon od 33 do 90 godina). Pacijenti u grupi koja je primala ruksolitini imali su dijagnozu PV tokom srednjeg vremena od 8,2 godine i prethodno su primali hidroksiureu tokom medijane vremena od približno 3 godine. Većina pacijenata (>80%) je imala najmanje dve flebotomije u poslednje 24 nedelje pre odabira. Ne postoje komparativni podaci o dugoročnom preživljavanju i incidenci komplikacija bolesti.

Primarni kompozitni ishod bio je procenat pacijenata koji su postigli i odsutnost mogućnosti za flebotomiju (kontrola hematokrita) i smanjenje $\geq 35\%$ u volumenu slezine u 32. nedelji u odnosu na početnu vrednost. Mogućnost za flebotomiju bila je definisana kao potvrđen hematokrit $>45\%$, tj. najmanje 3 procentna boda viši od hematokrita dobijenog na početku ili potvrđeni hematokrit $>48\%$, u zavisnosti od toga koji je bio niži. Ključni sekundarni ishodi uključivali su procenat pacijenata koji su postigli primarni ishod i nisu imali progresiju do 48. nedelje, kao i procenat pacijenata koji su postigli potpunu hematološku remisiju do 32. nedelje.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj i veći procenat pacijenata u grupi koja je primala lek Jakavi postigao je primarni kompozitni ishod i svaku od njegovih pojedinačnih komponenti. Značajno više pacijenata lečenih lekom Jakavi (23%) postiglo je primarni odgovor (p<0,0001) u poređenju sa NDT-om (0,9%). Kontrola hematokrita bila je postignuta kod 60% pacijenata u Jakavi grupi u poređenju sa 18,8% u NDT grupi, a smanjenje $\geq 35\%$ u volumenu slezine postignuto je kod 40% bolesnika u Jakavi grupi u poređenju sa 0,9% u NDT grupi (Slika 1).

Oba ključna sekundarna ishoda takođe su ispunjena. Procenat pacijenata koji su postigli kompletnu hematološku remisiju bio je 23,6% na leku Jakavi u poređenju sa 8,0% na NDT-u (p=0,0013), a procenat pacijenata koji su postigli trajan primarni odgovor u 48. nedelji bio je 20% na leku Jakavi i 0,9% na NDT-u (p<0,0001).

Slika 1 Pacijenti koji su postigli primarni ishod i komponente primarnog ishoda u 32. nedelji



Opterećenje simptomima bilo je procenjeno pomoću ukupnog broja simptoma (UBS) u elektronskom dnevniku za pacijente MPN-SAF koji se sastojao od 14 pitanja. U 32. nedelji 49% odnosno 64% pacijenata lečenih ruksolitinihom postiglo je smanjenje $\geq 50\%$ u UBS-14 odnosno UBS-5, u poređenju sa samo 5% odnosno 11% pacijenata na NDT-u.

Percepcija koristi lečenja merena je upitnikom o opštem utisku pacijenta o promeni (engl. *Patient Global Impression of Change*, PGIC). 66% pacijenata lečenih ruksolitinihom u poređenju sa 19% lečenih NDT-om prijavilo je poboljšanje već četiri nedelje nakon početka lečenja. Poboljšanje u percepciji koristi lečenja takođe je bilo veće kod pacijenata lečenih ruksolitinihom u 32. nedelji (78% u odnosu na 33%).

Kako bi se procenila trajnost odgovora, sprovedene su dodatne analize iz studije RESPONSE u 80. nedelji i 256. nedelji nakon randomizacije. Od 25 pacijenata koji su postigli primarni odgovor u 32. nedelji, 3 pacijenta su imala progresiju do 80. nedelje, a 6 pacijenata do 256. nedelje. Verovatnoća da se održi odgovor od 32. do 80. nedelje tj. do 256. nedelje bila je 92% tj. 74% (videti tabelu 8).

Tabela 8 Održivost primarnog odgovora u studiji RESPONSE

	32. nedelja	80. nedelja	256. nedelja
Primarni odgovor postignut u 32. nedelji* n/N (%)	25/110 (23%)	n/p	n/p
Pacijenti koji održavaju primarni odgovor	n/p	22/25	19/25
Verovatnoća održavanja primarnog odgovora	n/p	92%	74%
* Prema kriterijumu kompozitnog ishoda primarnog odgovora: odsustvo mogućnosti za flebotomiju (kontrola hematokrita) i smanjenje $\geq 35\%$ u volumenu slezine u odnosu na početne vrednosti. n/p: nije primenljivo			

Kod 149 pacijenata sa PV koji su bili rezistentni ili intolerantni na hidroksiureu ali bez opipljive splenomegalije sprovedena je druga randomizovana, otvorena, aktivno-kontrolisana studija faze 3b (RESPONSE 2). Postignut je primarni ishod koji je definisan kao procenat pacijenata koji su postigli kontrolu hematokrita (odsustvo mogućnosti za flebotomiju) u 28. nedelji (62,2% u grupi lečenoj lekom

Jakavi u odnosu na 18,7% pacijenata u grupi koja je primala NDT). Takođe je postignut i sekundarni ključni ishod koji je definisan kao procenat pacijenata koji su postigli kompletnu hematološku remisiju u 28. nedelji (23,0% pacijenata u grupi lečenoj lekom Jakavi u odnosu na 5,3% pacijenata u grupi koja je primala NDT).

Bolest kalema protiv domaćina

Dva randomizovana otvorena, multicentrična klinička ispitivanja faze 3, ispitivala su lek Jakavi kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih sa akutnim GvHD (REACH2) i hroničnim GvHD (REACH3) nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (alloSCT) i nedovoljnim odgovorom na kortikosteroide i/ili druge sistemske terapije. Početna doza leka Jakavi bila je 10 mg dva puta na dan.

Akutna bolest kalema protiv domaćina

U studiji REACH2, 309 pacijenata sa akutnim GvHD refraktornim na kortikosteroide, stepena II do IV randomizovani su u odnosu 1:1 na lek Jakavi ili BAT. Pacijenti su stratifikovani po težini akutnog GvHD u vreme randomizacije. Refraktornost na kortikosteroide je određena kada su pacijenti imali progresiju nakon najmanje 3 dana, kad nije dostignut odgovor nakon 7 dana ili nakon neuspešnog postepenog smanjenja doze kortikosteroida.

Istraživač je odabrao BAT za svakog pacijenta ponaosob i uključivao je antitimocitni globulin (ATG), vantelesnu fotoferezu (engl. *extracorporeal photopheresis*, ECP), mezenhimske stromalne ćelije (engl. *mesenchymal stromal cells*, MSC), niske doze metotreksata (engl. *methotrexate*, MTX), mofetil mikofenolat (MMF), mTOR inhibitore (everolimus ili sirolimus), etanercept ili infliksimab.

Pored leka Jakavi ili BAT, pacijenti su mogli primiti potpornu terapiju standardnu za transplantaciju alogeničkih matičnih ćelija uključujući antiinfektivne lekove i transfuziju. Ruksolitinib je dodat kontinuiranoj primeni kortikosteroida i/ili inhibitora kalcineurina (CNI) kao što su ciklosporin ili takrolimus i/ili terapije topikalnim ili inhalacionim kortikosteroidima prema smernicama ustanove.

Pacijenti koji su primili jednu raniju sistemska terapiju osim kortikosteroida i CNI za akutni GvHD, bili su podobni za uključivanje u studiju. Pored kortikosteroida i CNI, prethodno korišćen sistemski lek za akutni GvHD je smeo da se nastavi samo ako se koristi za profilaksu akutnog GvHD (tj. započet pre dijagnoze akutnog GvHD) u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom.

Pacijenti na BAT mogli su da pređu na ruksolitinib nakon 28 dana ako su ispunjavali sledeće kriterijume:

- Nije postignut odgovor prema definiciji primarnog ishoda (potpun odgovor – engl. *complete response* [CR] ili delimičan odgovor - engl. *partial response* [PR]) na 28 dan; ILI
- Gubitak odgovora nakon toga i ispunjavaju kriterijum za progresiju, mešoviti odgovor ili izostanak odgovora, zahtevajući nove dodatne sistemske imunosupresivne terapije za akutni GvHD, I
- Nisu imali znake /simptome hroničnog GvHD.

Postepeno smanjenje doze leka Jakavi bilo je dozvoljeno nakon 56 dana za pacijente sa terapijskim odgovorom.

Osnovne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su izbalansirane između dve grupe pacijenata. Medijana starosti je bila 54 godine (raspon od 12 do 73 godine). Studija je obuhvatila 2,9% adolescenata, 59,2% muškaraca i 68,9% belaca. Većina uključenih pacijenata je imala malignu osnovnu bolest.

Težina akutnog GvHD bila je stepena II kod 34%, stepena III kod 46% i stepena IV kod 20% pacijenata u Jakavi grupi i stepena II kod 34%, stepena III kod 47% i stepena IV kod 19% pacijenata BAT grupe.

Razlozi nedovoljnog odgovora pacijenata na kortikosteroide u grupama Jakavi i BAT su i) neuspeh u postizanju odgovora nakon 7 dana terapije kortikosteroidima (46,8% tj. 40,6%), ii) neuspeh postepenog smanjivanja kortikosteroida (30,5% tj. 31,6%) ili iii) progresija bolesti posle 3 dana lečenja (22,7% tj. 27,7%).

Među svim pacijentima, organi najčešći zahvaćeni akutnim GvHD bili su koža (54,0%) i donji deo gastrointestinalnog trakta (68,3%). Više pacijenata u Jakavi grupi imalo je akutni GvHD koji uključuje kožu (60,4%) i jetru (23,4%), u poređenju sa BAT grupom (koža: 47,7% i jetra: 16,1%).

Najčešće korišćene ranije sistemske terapije za akutni GvHD bile su kortikosteroidi + CNI (49,4% u Jakavi grupi i 49,0% u BAT grupi).

Primarni ishod je bila je ukupna stopa odgovora (ORR) 28. dana, definisana kao odnos pacijenata u svakoj grupi sa potpunim odgovorom (CR) ili delimičnim odgovorom (PR) bez potrebe za dodatnim sistemskim terapijama za raniju progresiju, mešoviti odgovor ili izostanak odgovora na osnovu procene istraživača prema kriterijumima Harrisa et al. (2016).

Ključni sekundarni ishod bio je odnos pacijenata koji su postigli CR ili PR 28. dana i zadržali CR ili PR do 56. dana.

REACH2 je ispunio svoj primarni ishod. ORR 28. dana lečenja bio je veći u Jakavi grupi (62,3%) u poređenju sa BAT grupom (39,4%). Postojala je statistički značajna razlika između grupa (stratifikovani Cochran-Mantel-Haenszel test $p < 0,0001$, dvostrani, OR: 2,64; 95% CI: 1,65, 4,22).

There was also a higher proportion of complete responders in the Jakavi arm (34.4%) compared to BAT arm (19.4%).

ORR 28. dana bila je 76% za stepen II GvHD, 56% za stepen III GvHD i 53% za stepen IV GvHD u Jakavi grupi, i 51% za stepen II GvHD, 38% za stepen III GvHD i 23% za stepen IV GvHD u BAT grupi.

Među pacijentima bez odgovora do 28. dana, progresiju bolesti imalo je 2,6% pacijenata u Jakavi grupi i 8,4% pacijenata u BAT grupi.

Ukupni rezultati su predstavljeni u tabeli 9.

Tabela 9 Ukupna stopa odgovora 28. dana u studiji REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Ukupni odgovor	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-vrednost (2-strana)	$p < 0,0001$			
Potpuni odgovor	53 (34,4)		30 (19,4)	
Delimični odgovor	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studija je ispunila svoj ključni sekundarni ishod na osnovu primarne analize podataka (datum preseka podataka: 25. jul 2019.). Trajni ORR do 56. dana bio je 39,6% (95% CI: 31,8, 47,8) u Jakavi grupi i 21,9% (95% CI: 15,7, 29,3) u BAT grupi. Postojala je statistički značajna razlika između dve grupe lečenja (OR: 2,38; 95% CI: 1,43, 3,94; $p = 0,0007$). Udeo pacijenata sa CR je bio 26,6% u Jakavi grupi naspram 16,1% u BAT grupi. Sveukupno je 49 pacijenata (31,6%) prvobitno randomizovanih u BAT grupu prešlo je u Jakavi grupu.

Hronična bolest kalema protiv domačina

U studiji REACH3, 329 pacijenata sa umerenim ili teškim hroničnim GvHD refraktornim na kortikosteroide randomizovano je u odnosu 1:1 u Jakavi ili BAT. Pacijenti su stratifikovani prema težini hroničnog GvHD u vreme randomizacije. Refraktornost kortikosteroida je određena kada su pacijenti imali nedostatak odgovora ili progresiju bolesti nakon 7 dana, ili su imali perzistenciju bolesti tokom 4 nedelje ili dva puta neuspešno postepeno smanjenje doze kortikosteroida.

BAT je odabrao istraživač posebno za svakog pacijenta i uključivao je vantelesnu fotoferezu (ECP), niske doze metotreksata (MTKS), mofetil mikofenolat (MMF), mTOR inhibitore (everolimus ili sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib ili ibrutinib.

Pored leka Jakavi ili BAT, pacijenti su mogli primiti potpurnu terapiju standardnu za transplantaciju alogenih matičnih ćelija uključujući antiinfektivne lekove i transfuziju. Kontinuirana primena kortikosteroida i CNI-a kao što su ciklosporin ili takrolimus i lokalne ili inhalacione terapije kortikosteroidima bile su dozvoljene prema institucionalnim smernicama ustanove.

Pacijenti koji su primili jednu raniju sistemsku terapiju osim kortikosteroida i/ili CNI za hroničnu GvHD, bili su podobni za uključivanje u studiju. Pored kortikosteroida i CNI, prethodno korišćen sistemski lek za hronični GvHD je smeo da se nastavi samo ako se koristi za profilaksu hroničnog GvHD (tj. započet pre dijagnoze hroničnog GvHD) u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom.

Pacijenti na BAT mogli su da pređu na ruksolitinib 7. dana 1. ciklusa i nakon toga zbog progresije bolesti, mešovitog odgovora ili nepromenjenog odgovora, zbog toksičnosti na BAT, ili zbog pojačavanja hroničnog GvHD-a (engl. *chronic GvHD flare*).

Efikasnost kod pacijenata koji prelaze sa aktivnog akutnog GvHD na hronični GvHD bez postepenog smanjenja doze kortikosteroida i bilo koje sistemske terapije nije poznata. Efikasnost kod akutne ili hronične GvHD nakon infuzije limfocita donora (DLI) i kod pacijenata koji nisu tolerisali lečenje steroidima nije poznata.

Postepeno smanjenje doze leka Jakavi bilo je dozvoljeno nakon kontrole 1. dana 7. ciklusa.

Osnovne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su izbalansirane između dve grupe pacijenata. Medijana starosti je bila 49 godina (raspon od 12 do 76 godina). Studija je obuhvatila 3,6% adolescenata, 61,1% muškaraca i 75,4% belaca. Većina upisanih pacijenata je imala malignu osnovnu bolest.

Težina pri postavljanju dijagnoze hroničnog GvHD refraktornog na kortikosteroide bila je uravnotežena između dve grupe lečenja, pri čemu je 41% bilo umereno i 55% teško u Jakavi grupi, a 45% je bilo umereno i 59% teško u BAT grupi.

Nedovoljan odgovor pacijenata na kortikosteroide u grupama Jakavi i BAT okarakterisan je i) nedostatkom odgovora ili progresijom bolesti nakon terapije kortikosteroidima tokom najmanje 7 dana u dozi od 1 mg/kg/dan ekvivalenata prednizona (37,6% tj. 44,5%), ii) perzistentnost bolesti nakon 4 nedelje u dozi od 0,5 mg/kg/dan (35,2% tj. 25,6%), ili iii) zavisnošću od kortikosteroida (27,3% tj. 29,9%).

Među svim pacijentima, 73% i 45% imalo je zahvaćenu kožu i pluća u Jakavi grupi, u poređenju sa 69% i 41% u BAT grupi.

Najčešće korišćene ranije sistemske terapije hronične GvHD bile su samo kortikosteroidi (43% u Jakavi grupi i 49% u BAT grupi) i kortikosteroidi + CNI (41% pacijenata u Jakavi grupi i 42% u BAT grupi).

Primarni ishod bila je ORR 1. dana 7. ciklusa definisana kao udeo pacijenata u svakoj grupi sa CR ili PR bez potrebe za dodatnim sistemskim terapijama zbog rane progresiju, mešoviti odgovor ili izostanak odgovora na osnovu procene istraživača prema kriterijumima Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH).

Ključni sekundarni ishod bila je preživljavanje bez neuspeha (engl. *failure free survival*, FFS), kompozitno vreme do krajnje tačke događaja, uključujući najraniji od sledećih događaja: i) relaps ili povratak osnovne bolesti ili smrt zbog osnovne bolesti, ii) smrtnost bez relapsa, ili iii) dodavanje ili uvođenje druge sistemske terapije za hroničnu GvHD.

Studija REACH3 je ispunila svoj primarni cilj. U vreme primarne analize (datum preseka podataka: 8. maj 2020.), ORR u 24. nedelji je bio veći u Jakavi grupi (49,7%) u poređenju sa BAT grupom (25,6%). Postojala

je statistički značajna razlika između terapijskih grupa (stratifikovani Cochrane-Mantel-Haenszel test $p < 0,0001$, dvostrani, OR: 2,99; 95% CI: 1,86, 4,80). Rezultati su predstavljani u tabeli 10.

Među pacijentima koji nisu imali odgovor 1. dana 7. ciklusa u Jakavi grupi 2,4% i u BAT grupi je 12,8% imalo progresiju bolesti.

Tabela 10 Ukupna stopa odgovora 1. dana 7. ciklusa u studiji REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Ukupni odgovor	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-vrednost (2-strana)	$p < 0,0001$			
Potpuni odgovor	11 (6,7)		5 (3,0)	
Delimični odgovor	71 (43,0)		37 (22,6)	

Ključni sekundarni ishod FFS, pokazao je statistički značajno smanjenje rizika od 63% za lek Jakavi u odnosu na BAT (HR: 0,370; 95% CI: 0,268, 0,510, $p < 0,0001$). Nakon 6 meseci, većina FFS događaja bila je „dodavanje ili uvođenje druge systemske terapije za hronični GvHD“ (verovatnoća tog događaja bila je 13,4% za Jakavi grupu u odnosu na 48,5% za BAT grupu). Rezultati za „relaps osnovne bolesti“ i mortalitet bez relapsa (NRM) bili su 2,46% naspram 2,57% i 9,19% naspram 4,46%, u Jakavi grupi odnosno BAT grupi. Gledajući samo NRM nije primećena razlika u kumulativnim incidencama između terapijskih grupa.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove se odriče obaveze podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Jakavi u svim podgrupama pedijatrijske populacije za lečenje MF i PV Kod pedijatrijskih pacijenata sa GvHD (uzrasta 12 godina i više), bezbednost i efikasnost leka Jakavi podržani su dokazima iz randomizovanih studija faze 3 REACH2 i REACH3 (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatriji).

U studiji REACH2, odgovori su primećeni 28. dana kod 4/5 adolescenata sa akutnom GvHD (3 su imala CR, a 1 je imao PR) u ruksolitinib grupi i kod 3/4 adolescenata (3 su imala CR) u BAT grupi. U studiji REACH3, odgovori su primećeni u 1. dana 7. Ciklusa kod 3/4 adolescenata sa hroničnim GvHD (svi su imali PR) u ruksolitinib grupi i kod 2/8 adolescenata (obojica su imali PR) u BAT grupi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Ruksolitinib je jedinjenje klase 1 u Klasifikacionom sistemu bioloških lekova (BCS - Biopharmaceutical Classification System), i odlikuje se visokom permeabilnošću, visokom solubilnošću i brzim rastvaranjem. U kliničkim studijama ruksolitinib se posle oralne primene brzo resorbuje i dostiže maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) približno 1 h nakon uzimanja doze. Na osnovu ispitivanja balansa telesne mase, oralna resorpcija ruksolitiniba, u obliku samog ruksolitiniba ili metabolita koji se formiraju posle prvog prolaza, iznosi 95% ili više. Srednja vrednost C_{max} ruksolitiniba i ukupna izloženost (PIK) povećavaju se proporcionalno sa opsegom pojedinačne doze od 5-200 mg. Nije bilo klinički relevantne promene u farmakokinetici ruksolitiniba posle davanja leka sa obrokom bogatim mastima. Srednja vrednost C_{max} bila je umereno snižena (24%) dok je srednja PIK bila praktično nepromenjena (povećanje od 4%) kada je lek uzet uz obrok bogat mastima.

Distribucija

Srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže je približno 75 litara kod pacijenata sa MF i PV. U klinički relevantnim koncentracijama ruksolitiniba, vezivanje za proteine plazme *in vitro* približno je 97%, i to uglavnom za albumin. Ispitivanje autoradiografije celog tela rađeno na pacovima pokazalo je da ruksolitinib ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Ruksolitinib se uglavnom metaboliše pomoću CYP3A4 (>50%), uz dodatno učešće CYP2C9. Osnovno jedinjenje preovlađuje u humanoj plazmi, i na njega odlazi približno 60% jedinjenja povezanih sa lekom u cirkulaciji. Dva glavna i aktivna metabolita su prisutna u plazmi i na njih odlazi 25% i 11% PIK osnovnog jedinjenja. Ovi metaboliti imaju od polovine do petine farmakološke aktivnosti osnovnog leka povezanog sa JAK. Ukupni zbir svih aktivnih metabolita učestvuje sa 18% u ukupnoj farmakodinamici ruksolitiniba. U klinički relevantnim koncentracijama, na osnovu *in vitro* studija, ruksolitinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 i nije snažan induktor CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4. *In vitro* podaci ukazuju da ruksolitinib može da inhibira P-gp i BCRP.

Eliminacija

Ruksolitinib se uglavnom izlučuje metaboličkim putem. Srednje poluvreme eliminacije ruksolitiniba je približno 3 sata. Nakon pojedinačne oralne doze [¹⁴C]-obeležene ruksolitiniba zdravim odraslim ispitanicima, izlučivanje se uglavnom odvijalo metaboličkim putem, pri čemu je 74% radioaktivnosti izlučeno urinom, a 22% fecesom. Na neizmenjeno osnovno jedinjenje odlazi manje od 1% ukupno izlučene radioaktivnosti.

Linearnost/ne-linearnost

Proporcionalnost sa dozom pokazana je i u studijama pojedinačne, i ponavljanih doza.

Posebne populacije

Efekti površine tela uzrasta, pola i rase

Na osnovu ispitivanja kod zdravih ispitanika, nisu zabeležene značajne razlike u farmakokinetici ruksolitiniba u pogledu pola i rase. U populacionim farmakokinetičkim procenama kod pacijenata sa MF, nije utvrđen jasan odnos između oralnog klirensa i starosti pacijenta ili njegove rase. Predviđeni oralni klirens iznosio je 17,7 L/h kod žena i 22,1 L/h kod muškaraca, gde je individualna varijabilnost ispitanika bila 39% kod pacijenata sa MF. Klirens je iznosio 12,7 L/h kod pacijenata sa PV, uz varijabilnost između ispitanika od 42% i nije bilo povezanosti između oralnog klirensa i pola, starosne dobi pacijenta ili rase, bazirano na proceni populacijske farmakokinetike kod pacijenata sa PV. Klirens je bio 10,4 l/h kod pacijenata sa akutnim GvHD i 7,8 l/h kod pacijenata sa hroničnim GvHD, sa 49% varijabilnosti među subjektima. Nije bila očigledna veza između oralnog klirensa i pola, starosti ili rase pacijenta, na osnovu farmakokinetičke procene populacije kod pacijenata sa GvHD. Izloženost je povećana kod pacijenata sa GvHD sa malom površinom tela (BSA). Kod subjekata sa BSA od 1 m², 1,25 m² i 1,5 m², predviđena srednja izloženost (AUC) je bila 31%, 22% i 12% veća od prosečne odrasle osobe (1,79 m²).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika leka Jakavi kod pedijatrijske populacije uzrasta <18 godina sa MF i PV nije utvrđena. Farmakokinetički profil primećen kod adolescenata sa akutnom ili hroničnom GvHD bio je uporediv sa ukupnom populacijom pacijenata (videti odeljak 5.1, "Pedijatrijska populacija"). Ruksolitinib još nije procenjivan kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnim ili hroničnim GvHD mlađim od 12 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežna funkcija određena je korišćenjem Modifikacije dijeta kod bubrežnih bolesti (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) i kreatinina u urinu. Posle pojedinačne doze ruksolitiniba od 25 mg, izloženost ruksolitinibu bila je slična kod ispitanika sa različitim stepenima poremećaja bubrežne funkcije i kod onih sa normalnom funkcijom bubrega. Međutim, vrednosti PIK metabolita ruksolitiniba u plazmi pokazale su tendenciju rasta sa porastom težine poremećaja bubrežne funkcije, i najizraženije su bile povišene kod ispitanika sa teškim poremećajem bubrežne funkcije. Nije poznato da li povećano izlaganje metabolitima predstavlja bezbednosni problem. Kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije i u

terminalnom stadijumu bubrežne bolesti preporučuje se korekcija doze (videti odeljak 4.2). Davanje leka samo na dan dijalize smanjuje izloženost metabolitima, ali i farmakodinamsko dejstvo, a posebno u danima između dijaliza.

Oštećenje funkcije jetre

Posle uzimanja pojedinačne doze ruksolitiniba od 25 mg kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre, srednja vrednost PIK za ruksolitinib bila je povećana kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre za 87%, 28%, odnosno 65%, u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Nije bilo jasne veze između vrednosti PIK i stepena oštećenja funkcije jetre po Child-Pugh skor. Terminalno poluvreme eliminacije bilo je produženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre u poređenju sa kontrolnim zdravim ispitanicima (4,1-5,0 h prema 2,8 h). Za pacijente sa MF i PV sa oštećenjem funkcije jetre preporučuje se smanjenje doze od približno 50% (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa GvHD sa oštećenjem funkcije jetre koje nije povezano sa GvHD, početnu dozu ruksolitiniba treba smanjiti za 50%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ruksolitinib je procenjivan u studijama farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti i ispitivanjima kancerogenosti. Ciljni organi povezani sa farmakološkim dejstvom ruksolitiniba u ispitivanjima ponavljanih doza bili su koštana srž, periferna krv i limfoidno tkivo. Kod pasa su uglavnom primećene infekcije povezane sa imunosupresijom. Neželjeni pad krvnog pritiska uz ubrzani puls primećen je kod pasa u telemetrijskoj studiji, a neželjeni pad minutnog volumena primećen je u respiratornoj studiji kod pacova. Maksimalne izloženosti (na osnovu nevezanog C_{max}) pri neštetnim nivoima u ispitivanjima na psima i pacovima bila su 15,7-puta i 10,4-puta veće nego nakon primene maksimalne preporučene dozom za ljude od 25 mg dva puta na dan. Nisu zabeležena nikakva dejstva pri ispitivanjima neurofarmakoloških dejstava ruksolitiniba.

U studijama na mladim pacovima primena ruksolitiniba dovela je do efekata na rast i mere kostiju. Smanjen rast kostiju primećen je pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan kada je tretman započinjan na postnatalni dan 7 (u poređenju sa novorođenčadi) i pri ≥ 15 mg/kg/dan kada je tretman započinjan na postnatalne dane 14 ili 21 (u poređenju sa decom starom 1-3 godine). Frakture i rani prestanak rasta kod pacova je primećen pri dozama ≥ 30 mg/kg/dan kada je tretman započinjan na postnatalni dan 7. Na osnovu nevezanog PIK, izloženost bez primećenih neželjenih efekata NOAEL (eng. *no observed adverse effect level*) koncentracija kod mladih pacova lečenih najranije na postnatalni dan 7 bila je 0.3 deo izloženosti kod odraslih pacijenata koji uzimaju 25 mg dva puta na dan, dok su smanjeni rast kostiju i frakture nastajali pri izloženosti koja je 1.5 i 13 puta veća od one kod odraslih pacijenata koji primaju 25 mg dva puta na dan. Efekti su uopšteno bili teži kada je primena inicirana u ranijem postnatalnom periodu. Osim razvoja kostiju, efekti ruksolitiniba na mlade pacove bili su slični onima kod odraslih pacova. Mladi pacovi su bili osetljiviji na toksičnost ruksolitiniba nego odrasli pacovi.

Ruksolitinib je izazvao smanjenje težine fetusa i povećavao postimplantacijski gubitak ploda u ispitivanjima na životinjama. Nije bilo dokaza o teratogenim dejstvima kod pacova i kunića. Međutim, maksimalna izlaganja su u poređenju sa najvećom kliničkom dozom bila niska, pa su stoga i rezultati slabo prihvatljivi za ljude. Nisu zabeležena nikakva dejstva na fertilitet. U studijama pre- i postnatalnog razvoja, zabeleženi su neznatno produženi period gestacije, smanjeni broj implantata i smanjeni broj rođenih mladunaca. Kod mladunaca zabeleženi su smanjena srednja inicijalna telesna masa i kraći period smanjenog srednjeg povećanja telesne mase. Kod ženki pacova u laktaciji, ruksolitinib i/ili njegovi metaboliti su izlučivani u mleku u koncentraciji koja je bila 13 puta veća nego u plazmi majke. Ruksolitinib nije imao ni mutagena, ni klastogena svojstva. Na modelu transgenog miša Tg.rasH2 ruksolitinib nije pokazao karcinogenost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna
Magnezijum-stearat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Povidon
Hidroksipropilceluloza
Laktoza, monohidrat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PCTFE/Al), sadrži 14 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (ukupno 56 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd, 11070, Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Jakavi[®]; 5 mg, blister, 4x14 tableta: 515-01-01128-19-001
Jakavi[®]; 15 mg, blister, 4x14 tableta: 515-01-01129-19-001
Jakavi[®]; 20 mg, blister, 4x14 tableta: 515-01-01130-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Jakavi; 5 mg, blister, 4x14 tableta: 31.05.2013.
Jakavi; 15 mg, blister, 4x14 tableta: 31.05.2013.
Jakavi; 20 mg, blister, 4x14 tableta: 31.05.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Jakavi; 5 mg, blister, 4x14 tableta: 04.10.2019.
Jakavi; 15 mg, blister, 4x14 tableta: 04.10.2019.

Jakavi; 20 mg, blister, 4x14 tableta: 04.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2022.