SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib MSN 5 mg tablety
Ruxolitinib MSN 15 mg tablety
Ruxolitinib MSN 20 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ruxolitinib MSN 5 mg tablety
Každá tableta obsahuje hydrochlorid ruxolitinibu zodpovedajúci 5 mg ruxolitinibu.
Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 68 mg laktózy.

Ruxolitinib MSN 15 mg tablety
Každá tableta obsahuje hydrochlorid ruxolitinibu zodpovedajúci 15 mg ruxolitinibu.
Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 204 mg laktózy.

Ruxolitinib MSN 20 mg tablety
Každá tableta obsahuje hydrochlorid ruxolitinibu zodpovedajúci 20 mg ruxolitinibu.
Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 272 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Ruxolitinib MSN 5 mg tablety
Okrúhle bikonvexné biele až takmer biele tablety s priemerom približne 7,5 mm, s „MR“ vyrazeným na jednej strane a „14“ vyrazeným na druhej strane.

Ruxolitinib MSN 15 mg tablety
Oválne bikonvexné biele až takmer biele tablety približne 15,0 mm dlhé a 7,0 mm široké, s „MR“ vyrazeným na jednej strane a „12“ vyrazeným na druhej strane.

Ruxolitinib MSN 20 mg tablety
Podlhovasté bikonvexné biele až takmer biele tablety približne 16,5 mm dlhé a 7,5 mm široké, s „MR“ vyrazeným na jednej strane a „13“ vyrazeným na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Myelofibróza (MF)

Ruxolitinib MSN je indikovaný na liečbu splenomegálie súvisiacej s ochorením alebo príznakov u dospelých pacientov s primárnou myelofibrózou (známou aj ako chronická idiopatická myelofibróza), myelofibrózou po polycytémii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii.

Polycytémia vera (PV)

Ruxolitinib MSN je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu.

Reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD, *Graft versus host disease*)

Akútna GvHD
Ruxolitinib MSN je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 28 dní a starších s akútnou reakciou štepu proti hostiteľovi, ktorí neodpovedajú adekvátne na kortikosteroidy alebo inú systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

Chronická GvHD
Ruxolitinib MSN je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov a starších s chronickou reakciou štepu proti hostiteľovi, ktorí neodpovedajú adekvátne na kortikosteroidy alebo inú systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Ruxolitinibom MSN má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím liečby Ruxolitinibom MSN sa musí vykonať kompletné vyšetrenie krvného obrazu, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek.

Pokým nie sú dávky Ruxolitinibu MSN stabilizované, je potrebné každé 2 až 4 týždne monitorovať a kompletne vyšetriť krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek, a následne podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Začiatočná dávka
Myelofibróza (MF)
Odporúčaná začiatočná dávka Ruxolitinibu MSN pri MF je založená na počte krvných doštičiek (pozri Tabuľku 1):

Tabuľka 1 Začiatočná dávka pri myelofibróze

Počet krvných doštičiek	**Začiatočná dávka**
Vyšší ako 200 000/mm^3	20 mg dvakrát denne
100 000 až 200 000/mm^3	15 mg dvakrát denne
75 000 až menej ako 100 000/mm^3	10 mg dvakrát denne
50 000 až menej ako 75 000/mm^3	5 mg dvakrát denne

Polycytémia vera (PV)

Odporúčaná začiatočná dávka Ruxolitinibu MSN pri PV je 10 mg dvakrát denne.

Reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD)
Odporúčaná začiatočná dávka Ruxolitinibu MSN pri akútnej a chronickej GvHD je určená podľa veku (pozri Tabuľky 2 a 3):

Tabuľka 2 Začiatočná dávka pri akútnej reakcii štepu proti hostiteľovi

Veková skupina	Začiatočná dávka
12 rokov a viac	10 mg dvakrát denne
Od 6 rokov do menej ako 12 rokov	5 mg dvakrát denne
Od 28 dní do menej ako 6 rokov	8 mg/m^2 dvakrát denne

Tabuľka 3 Začiatočná dávka pri chronickej reakcii štepu proti hostiteľovi

Veková skupina	Začiatočná dávka
12 rokov a viac	10 mg dvakrát denne
Od 6 rokov do menej ako 12 rokov	5 mg dvakrát denne
Od 6 mesiacov do menej ako 6 rokov	8 mg/m^2 dvakrát denne

Tieto začiatočné dávky pri GvHD sa môžu podávať užitím tablety u pacientov, ktorí sú schopní prehltnúť celé tablety. Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, a pre deti mladšie ako 6 rokov sú pod inými obchodnými názvami dostupné iné liekové formy, ktoré sú vhodnejšie na podávanie týmto skupinám pacientov.

Ruxolitinib MSN sa môže pridať ku kortikosteroidom a/alebo inhibítorom kalcineurínu (CNI, *calcineurin inhibitors*).

Úpravy dávky
Dávky možno titrovať na základe účinnosti a bezpečnosti.

Myelofibróza a polycytémia vera
Ak sa účinnosť považuje za nedostatočnú a hodnoty krvného obrazu sú adekvátne, môžu sa dávky zvýšiť maximálne o 5 mg dvakrát denne až po maximálnu dávku 25 mg dvakrát denne.

Začiatočná dávka sa nesmie zvyšovať počas prvých štyroch týždňov liečby a potom nie častejšie ako v 2–týždňových intervaloch.

Liečba sa musí prerušiť pri počte krvných doštičiek nižšom ako 50 000/mm^3 alebo pri absolútnom počte neutrofilov nižšom ako 500/mm^3. Liečba pri PV sa má prerušiť aj vtedy, ak sú hodnoty hemoglobínu nižšie ako 8 g/dl. Po obnovení hodnôt krvného obrazu nad tieto hodnoty možno pokračovať v dávkovaní 5 mg dvakrát denne a postupne zvyšovať na základe podrobného monitorovania kompletného krvného obrazu vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek.

Ak počet krvných doštičiek klesne, ako je vyznačené v Tabuľke 4, je potrebné zvážiť zníženie dávky, aby sa predišlo prerušeniu užívania pre trombocytopéniu.

Tabuľka 4 Odporúčané dávkovanie pre pacientov s MF, ktorí majú trombocytopéniu

	Dávka v čase poklesu krvných doštičiek				
	25 mg dvakrát denne	20 mg dvakrát denne	15 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne
Počet krvných doštičiek	**Nová dávka**				
100 000 až <125 000/mm^3	20 mg dvakrát denne	15 mg dvakrát denne	Bez zmeny	Bez zmeny	Bez zmeny
75 000 až <100 000/mm^3	10 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	Bez zmeny	Bez zmeny
50 000 až <75 000/mm^3	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	Bez zmeny
Menej ako 50 000/mm^3	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť

Zníženie dávky pri PV sa má zvážiť aj vtedy, ak hemoglobín klesne pod 12 g/dl a odporúča sa, ak klesne pod 10 g/dl.

Reakcia štepu proti hostiteľovi
Zníženie dávky a dočasné prerušenie liečby môže byť potrebné u pacientov s GvHD, ktorí majú trombocytopéniu, neutropéniu alebo zvýšený celkový bilirubín po štandardnej podpornej liečbe vrátane rastových faktorov, po liečbach antiinfektívami a transfúziách. Odporúča sa zníženie dávky o jednu úroveň (z 10 mg dvakrát denne na 5 mg dvakrát denne alebo z 5 mg dvakrát denne na 5 mg jedenkrát denne). U pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať Ruxolitinib MSN v dávke 5 mg jedenkrát denne, sa má liečba prerušiť. Podrobné odporúčania pre dávkovanie sú uvedené v Tabuľke 5.

Tabuľka 5 Odporúčané dávkovanie pre pacientov s GvHD počas liečby ruxolitinibom, ktorí majú trombocytopéniu, neutropéniu alebo zvýšený celkový bilirubín

Laboratórny parameter	**Odporúčané dávkovanie**
Počet krvných doštičiek <20 000/mm^3	Znížiť dávku Ruxolitinibu MSN o jednu úroveň. Ak sa v priebehu siedmich dní zvýši počet krvných doštičiek na ≥20 000/mm^3, dávka sa môže zvýšiť na začiatočnú úroveň dávky, v opačnom prípade ponechať zníženú dávku.
Počet krvných doštičiek <15 000/mm^3	Pozastaviť Ruxolitinib MSN, kým sa počet krvných doštičiek nezvýši na ≥20 000/mm^3, potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň.
Absolútny počet neutrofilov (ANC, a*bsolute neutrophil count,*) ≥500/mm^3 až <750/mm^3	Znížiť dávku Ruxolitinibu MSN o jednu úroveň. Ak sa ANC zvýši na >1 000/mm^3, pokračovať so začiatočnou dávkou.
Absolútny počet neutrofilov <500/mm^3	Pozastaviť Ruxolitinib MSN, kým sa nezvýši ANC na >500/mm^3, potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň. Ak bude ANC >1 000/mm^3, dávkovanie môže pokračovať na úrovni začiatočnej dávky.

Zvýšenie celkového bilirubínu nespôsobené GvHD (GvHD pečene)	>3,0 až 5,0 x horná hranica normálu (ULN, *upper limit of normal*): Pokračovať s Ruxolitinibom MSN so zníženou dávkou o jednu úroveň až do ≤3,0 x ULN.
	>5,0 až 10,0 x ULN: Pozastaviť Ruxolitinib MSN na maximálne 14 dní, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN. Ak bude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN, dávkovanie môže pokračovať aktuálnou dávkou. Ak po 14 dňoch nebude ≤3,0 x ULN, pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň.
	>10,0 x ULN: Pozastaviť Ruxolitinib MSN, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN, potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň.
Zvýšenie celkového bilirubínu spôsobené GvHD (GvHD pečene)	>3,0 x ULN: Pokračovať s Ruxolitinibom MSN so zníženou dávkou o jednu úroveň, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN.

Úprava dávky pri súbežnom podávaní silných CYP3A4 inhibítorov alebo duálnych CYP2C9/3A4 inhibítorov
Ak sa ruxolitinib podáva so silnými CYP3A4 inhibítormi alebo s duálnymi inhibítormi enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (napr. flukonazol), jednotlivá dávka ruxolitinibu sa má znížiť o približne 50 % a má sa podávať dvakrát denne (pozri časť 4.4 a 4.5). Ruxolitinib nemá byť podávaný súbežne s flukonazolom v dávkach vyšších ako 200 mg denne.

Osobitné populácie
Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) sa má začiatočná dávka odporúčaná na základe počtu krvných doštičiek pre pacientov s MF, PV a GvHD znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne. Počas liečby ruxolitinibom je potrebné pacientov dôsledne monitorovať s ohľadom na bezpečnosť a účinnosť (pozri časť 4.4).

U pacientov s renálnym ochorením v konečnom štádiu (ESRD, *end-stage renal disease*) na hemodialýze sú dostupné iba obmedzené údaje pre určenie najvhodnejšieho dávkovania. Farmakokinetické/farmakodynamické simulácie na základe dostupných údajov u tejto populácie naznačujú, že začiatočná dávka pre pacientov s MF s ESRD na hemodialýze je jednorazová dávka 15 až 20 mg alebo dve dávky po 10 mg s 12 hodinovým odstupom, ktoré majú byť podané po dialýze a iba v deň hemodialýzy. Jednorazová dávka 15 mg sa odporúča pre pacientov s MF s počtom krvných doštičiek medzi 100 000/mm^3 a 200 000/mm^3. Jednorazová dávka 20 mg alebo dve dávky po 10 mg s 12 hodinovým odstupom sa odporúčajú pre pacientov s MF s počtom krvných doštičiek >200 000/mm^3. Následné dávky (jednorazové podanie alebo dve dávky po 10 mg podané s 12 hodinovým odstupom) sa majú podať iba v dňoch hemodialýzy, po každej dialýze.

Odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov s PV s ESRD na hemodialýze je jednorazová dávka 10 mg alebo dve dávky po 5 mg podané s 12 hodinovým odstupom, ktoré majú byť podané po dialýze a iba v deň hemodialýzy. Tieto odporúčania dávkovania sú založené na simuláciách a akákoľvek úprava dávky pri ESRD sa má robiť po dôslednom sledovaní bezpečnosti a účinnosti u jednotlivých pacientov. Nie sú dostupné žiadne údaje o dávkovaní u pacientov, ktorí podstupujú peritoneálnu dialýzu alebo kontinuálnu venóznu hemofiltráciu (pozri časť 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s GvHD, ktorí majú ESRD.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s MF s akoukoľvek poruchou funkcie pečene sa má začiatočná dávka odporúčaná na základe počtu krvných doštičiek znížiť o približne 50 % a má sa podávať dvakrát denne. Následné dávky sa majú upraviť na základe dôsledného monitorovania bezpečnosti a účinnosti. Odporúčaná začiatočná dávka je 5 mg dvakrát denne u pacientov s PV. Dávku ruxolitinibu možno titrovať, aby sa znížilo riziko cytopénie (pozri časť 4.4).

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorá nesúvisí s GvHD, sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť o 50 % (pozri časť 5.2).

U pacientov s postihnutím pečene pri GvHD a zvýšeným celkovým bilirubínom na >3 x ULN sa má krvný obraz kvôli toxicite kontrolovať častejšie a odporúča sa zníženie dávky o jednu úroveň.

Starší pacienti (≥65 rokov)
U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne dodatočné úpravy dávky.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť lieku Ruxolitinib MSN u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov s MF a s PV neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby
V liečbe MF a PV možno pokračovať dovtedy, kým hodnotenie pomeru prínosu a rizika zostáva pozitívne. Pokiaľ však do 6 mesiacov od začatia liečby nedôjde k zmenšeniu objemu sleziny alebo zlepšeniu príznakov, má byť liečba ukončená.

U pacientov, ktorí vykazujú istý stupeň klinického zlepšenia sa odporúča ukončiť liečbu ruxolitinibom v prípade, že u nich naďalej dochádza k zväčšeniu dĺžky sleziny o 40 % v porovnaní s východiskovou hodnotou (približné ekvivalentné 25 % zväčšeniu objemu sleziny) a nie je už u nich viac preukázateľné zlepšenie príznakov súvisiacich s ochorením.

Pri GvHD sa môže zníženie dávky lieku Ruxolitinib MSN zvážiť u pacientov, ktorí reagujú na liečbu a po vysadení kortikosteroidov. Odporúča sa zníženie dávky lieku Ruxolitinib MSN o 50 % každé dva mesiace. Ak sa prejavy alebo príznaky GvHD počas liečby s postupným znižovaním dávky Ruxolitinibu MSN alebo po jej ukončení znovu objavia, má sa zvážiť opätovné eskalovanie liečby.

Spôsob podávania

Ruxolitinib MSN sa užíva perorálne s jedlom alebo bez jedla.

Pri vynechaní dávky pacient nemá užiť dávku navyše, ale má užiť obvyklú predpísanú najbližšiu dávku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

Liečba ruxolitinibom môže spôsobiť hematologické nežiaduce reakcie na liek vrátane trombocytopénie, anémie a neutropénie. Pred začatím liečby s ruxolitinibom je potrebné urobiť kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek. Liečba sa má ukončiť u pacientov s MF s počtom krvných doštičiek nižším ako 50 000/mm^3 alebo s absolútnym počtom neutrofilov nižším ako 500/mm^3 (pozri časť 4.2).

U pacientov s MF s nízkym počtom krvných doštičiek (<200 000/mm^3) na začiatku liečby sa pozorovala vyššia pravdepodobnosť vzniku trombocytopénie počas liečby.

Trombocytopénia je spravidla reverzibilná a obvykle sa upraví po znížení dávky alebo po dočasnom vynechaní ruxolitinibu (pozri časti 4.2 a 4.8). Napriek tomu, môže byť potrebná transfúzia krvných doštičiek, ak je to klinicky indikované.

Pacienti, u ktorých sa vyvinie anémia, môžu potrebovať transfúziu krvi. U týchto pacientov, môže byť potrebné zvážiť aj úpravu dávkovania alebo prerušenie liečby.

Pacienti s hladinou hemoglobínu pod 10,0 g/dl na začiatku liečby majú vyššie riziko nábehu na pokles hladiny hemoglobínu pod 8,0 g/dl počas liečby v porovnaní s pacientmi s vyššími východiskovými hladinami hemoglobínu (79,3 % oproti 30,1 %). U pacientov s hladinou hemoglobínu pod 10,0 g/dl sa odporúča častejšie monitorovanie hematologických parametrov a klinických prejavov a príznakov nežiaducich reakcií na liek spojených s ruxolitinibom.

Neutropénia (absolútny počet neutrofilov <500) bola spravidla reverzibilná a upravila sa po dočasnom vynechaní ruxolitinibu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Kompletný krvný obraz sa má sledovať podľa klinickej indikácie a dávka sa má upravovať podľa potreby (pozri časti 4.2 a 4.8).

Infekcie

U pacientov liečených ruxolitinibom sa vyskytli závažné bakteriálne, mykobakteriálne, hubové, vírusové a iné oportúnne infekcie. U pacientov sa má vyhodnotiť riziko vzniku závažných infekcií. U pacientov, ktorí dostávajú ruxolitinib, musia lekári pozorne sledovať prejavy a príznaky infekcií a okamžite začať vhodnú liečbu. Liečba ruxolitinibom sa nesmie začať, pokým závažné aktívne infekcie neodznejú.

U pacientov užívajúcich ruxolitinib bola hlásená tuberkulóza. Pred začiatkom liečby majú byť pacienti v súlade s národnými odporúčaniami vyšetrení na prítomnosť aktívnej a neaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať anamnézu, možný kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skríning ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo imunologické vyšetrenie IGRA (*interferongamma release* assay). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

U pacientov s chronickou infekciou HBV užívajúcich ruxolitinib bolo hlásené zvýšenie vírusovej nálože hepatitídy B (titer HBV-DNA) s alebo bez súvisiacich zvýšení alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Pred začatím liečby ruxolitinibom sa odporúča urobiť testy na prítomnosť HBV. Pacienti s chronickou infekciou HBV sa majú liečiť a monitorovať v súlade s klinickými smernicami.

Herpes zoster

Lekári musia pacientov poučiť o včasných prejavoch a príznakoch herpesu zoster s odporučením, aby čo najskôr vyhľadali lekársku pomoc.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pri liečbe s ruxolitinibom bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Lekári musia byť mimoriadne ostražití na príznaky naznačujúce PML, ktoré pacienti nemusia spozorovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychické príznaky alebo prejavy). U pacientov je potrebné sledovať akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa uvedené príznaky alebo prejavy a v prípade ich výskytu je potrebné zvážiť konzultáciu s neurológom a vhodné diagnostické opatrenia pre PML. Ak je podozrenie na PML, ďalšie podávanie musí byť pozastavené, až kým nie je PML vylúčená.

Lipidové abnormality/zvýšené hladiny lipidov

Liečba ruxolitinibom bola asociovaná so zvýšením lipidových parametrov vrátane celkového cholesterolu, cholesterolových lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL, *high density lipoprotein*), cholesterolových lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL, *low density lipoprotein*) a triglyceridov. Odporúča sa monitorovanie lipidov a liečba dyslipidémie podľa klinických odporúčaní.

Závažné nežiaduce srdcové príhody (MACE, *major adverse cardiac events*)

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný vyšší výskyt MACE, definovaný ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna cievna mozgová príhoda, v porovnaní s inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF, *tumour necrosis factor*).

MACE boli hlásené u pacientov užívajúcich ruxolitinib. Pred začatím alebo pokračovaním liečby s ruxolitinibom sa má zvážiť pomer prínosu a rizika pre individuálneho pacienta, obzvlášť u pacientov vo veku 65 rokov a viac, pacientov, ktorí v súčasnosti fajčia alebo v minulosti dlhodobo fajčili a u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými rizikovými kardiovaskulárnymi faktormi v anamnéze.

Trombóza

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný na dávke závislý vyšší výskyt venóznych tromboembolických príhod (VTE, *venous thromboembolic events*), vrátane hlbokej venóznej trombózy (DVT, *deep venous thrombosis*) a pľúcnej embólie (PE, *pulmonary embolism*) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov užívajúcich ruxolitinib boli hlásené prípady hlbokej venóznej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). U pacientov s MF a PV liečených s ruxolitinibom v klinických štúdiách bol výskyt tromboembolických príhod podobný ako u pacientov liečených v kontrolnom ramene.

Pred začatím alebo pokračovaním liečby s ruxolitinibom sa má zvážiť pomer prínosu a rizika pre individuálneho pacienta, obzvlášť u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (pozri tiež časť 4.4 “Závažné nežiaduce srdcové príhody (MACE)”).

Pacienti s príznakmi trombózy majú byť okamžite vyšetrení a vhodne liečení.

Sekundárne primárne malignity

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný vyšší výskyt malignít, najmä rakoviny pľúc, lymfómu a nemelanómového karcinómu kože (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov užívajúcich JAK inhibítory, vrátane ruxolitinibu, boli hlásené lymfómy a iné malignity.

U pacientov liečených ruxolitinibom boli hlásené nemelanómové karcinómy kože (NMSCs), vrátane bazocelulárneho karcinómu, skvamocelulárneho karcinómu a karcinómu z Merkelových buniek. Väčšina pacientov s MF a PV v minulosti podstúpila dlhodobú liečbu hydroxyureou a už sa u nich vyskytol NMSC alebo prekancerózne kožné lézie. U pacientov so zvýšeným rizikom kožných nádorov sa odporúčajú pravidelné vyšetrenia kože.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné znížiť začiatočnú dávku ruxolitinibu. U pacientov na hemodialýze s renálnym ochorením v konečnom štádiu sa má začiatočná dávka pre pacientov s MF stanoviť na základe počtu krvných doštičiek, zatiaľ čo odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov s PV je jednorazová dávka 10 mg (pozri časť 4.2). Následné dávky (jednorazová dávka 20 mg alebo dve dávky po 10 mg podané s 12 hodinovým odstupom u pacientov s MF; jednorazová dávka 10 mg alebo dve dávky po 5 mg podané s 12 hodinovým odstupom u pacientov s PV) sa majú podať iba v dňoch hemodialýzy, po každej dialýze. Ďalšia úprava dávky sa má robiť pri dôslednom sledovaní bezpečnosti a účinnosti. U pacientov s GvHD a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť približne o 50 % (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s MF a PV, ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má začiatočná dávka znížiť približne o 50 %. Následné úpravy dávky majú vychádzať z bezpečnosti a účinnosti lieku. U pacientov s GvHD, ktorí majú poruchu funkcie pečene nesúvisiacu s GvHD, sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť približne o 50 % (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene diagnostikovanou počas užívania ruxolitinibu sa má sledovať kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek, aspoň každý až každý druhý týždeň počas prvých 6 týždňov od začatia liečby ruxolitinibom a podľa klinickej indikácie aj následne po stabilizácii funkcie pečene a krvného obrazu.

Interakcie

Ak sa ruxolitinib podáva súčasne so silnými CYP3A4 inhibítormi alebo s duálnymi inhibítormi enzýmov CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol), jednotlivá dávka ruxolitinibu sa má znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Počas podávania silných CYP3A4 inhibítorov alebo duálnych inhibítorov enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 sa odporúča častejšie monitorovanie (napr. dvakrát do týždňa) hematologických parametrov a klinických prejavov a príznakov nežiaducich reakcií na liek spojených s ruxolitinibom.

Súbežné podávanie cytoredukčnej liečby s ruxolitinibom bolo spájané so zvládnuteľnými cytopéniami (pozri časť 4.2 pre úpravu dávky počas cytopénie).

Príznaky z vysadenia

V dôsledku prerušenia alebo ukončenia podávania ruxolitinibu sa približne v priebehu jedného týždňa môžu príznaky MF znovu objaviť. Boli prípady pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami po prerušení ruxolitinibu, obzvlášť počas akútneho pridruženého ochorenia. Nie je jasné, či náhle prerušenie ruxolitinibu prispelo k tomuto stavu. Pokiaľ nie je potrebné náhle prerušenie, odporúča sa zvážiť postupné znižovanie dávky ruxolitinibu, aj keď prínos postupného znižovania nie je preukázaný.

Pomocné látky so známym účinkom

Ruxolitinib MSN obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eliminácia ruxolitinibu je sprostredkovaná metabolizáciou katalyzovanou enzýmami CYP3A4 a CYP2C9. Lieky inhibujúce uvedené enzýmy preto môžu zapríčiniť zvýšenú expozíciu ruxolitinibu.

Interakcie vedúce k zníženiu dávky ruxolitinibu

CYP3A4 inhibítory
Silné CYP3A4 inhibítory (ako sú, ale nie len, boceprevir, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol)
U zdravých jedincov súbežné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) so silným CYP3A4 inhibítorom ketokonazolom viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 33 % a AUC o 91 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom. Polčas eliminácie sa pri súčasnom podávaní ketokonazolu predĺžil z 3,7 na 6,0 hodín.

Ak sa ruxolitinib podáva súčasne so silnými CYP3A4 inhibítormi, jednotlivá dávka ruxolitinibu sa má znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne.

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní (napr. dvakrát do týždňa) so zameraním na cytopénie a dávku je potrebné titrovať na základe bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.2).

Duálne CYP2C9 a CYP3A4 inhibítory
U zdravých jedincov súčasné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) s duálnym CYP2C9 a CYP3A4 inhibítorom, flukonazolom, viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 47 % a AUC o 232 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom.

Zníženie dávkovania o 50 % sa má zvážiť aj pri užívaní liekov, ktoré sú duálnymi inhibítormi enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (napr. flukonazol). Vyhnite sa súbežnému používaniu ruxolitinibu s flukonazolom v dávkach vyšších ako 200 mg denne.

Induktory enzýmov

CYP3A4 induktory (ako sú, ale nie len, avasimib, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampín (rifampicín), ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum))
Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a dávku je potrebné titrovať na základe bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.2).

U zdravých jedincov po podaní ruxolitinibu (50 mg jednotlivá dávka) následne po silnom CYP3A4 induktore rifampicíne (denná dávka 600 mg počas 10 dní), bola AUC ruxolitinibu o 70 % nižšia ako po podaní samotného ruxolitinibu. Expozícia aktívnym metabolitom ruxolitinibu nebola zmenená. Celková farmakodynamická aktivita ruxolitinibu bola podobná, naznačujúc tak minimálny vplyv indukcie CYP3A4 na farmakodynamiku. To však môže byť spojené s vysokou dávkou ruxolitinibu zapríčiňujúcou farmakodynamický účinok blízky E_{max}. U jednotlivých pacientov je možná potreba zvýšiť dávku ruxolitinibu v prípade začatia liečby silným enzýmovým induktorom.

Iné interakcie vyžadujúce obozretnosť s vplyvom na ruxolitinib

Mierne alebo stredne silné CYP3A4 inhibítory (ako sú, ale nie len, ciprofloxacín, erytromycín, amprenavir, atazanavir, diltiazém, cimetidín)
U zdravých jedincov súčasné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) s erytromycínom 500 mg dvakrát denne počas štyroch dní, viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 8 % a AUC o 27 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom.

Keď sa ruxolitinib podáva súčasne s miernymi alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. erytromycín), nie je potrebná úprava dávky. Pri začatí liečby so stredne silnými CYP3A4 inhibítormi je však potrebné pacientov dôsledne monitorovať so zameraním na cytopénie.

Vplyv ruxolitinibu na iné lieky

Liečivá prenášané P-glykoproteínom a inými transportérmi
Ruxolitinib môže inhibovať P-glykoproteín a proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) v čreve. To môže mať za následok zvýšenú expozíciu substrátom týchto transportérov, ako napr. dabigatran etexilát, cyklosporín, rosuvastatín a možno digoxín. Odporúča sa terapeutické monitorovanie lieku alebo klinické monitorovanie ovplyvneného liečiva.

Je možné, že potenciálna inhibícia P-glykoproteínu a BCRP v čreve môže byť minimalizovaná, ak sa predĺži čas medzi podaniami na čo najdlhší časový interval.

Štúdia na zdravých jedincoch naznačila, že ruxolitinib nemal inhibičný účinok na metabolizmus perorálne podaného midazolamu, substrátu CYP3A4. Pri súčasnom podaní substrátov CYP3A4 s ruxolitinibom sa preto nepredpokladá zvýšenie ich expozície. Ďalšia štúdia na zdravých jedincoch naznačilo, že ruxolitinib nemá vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol a levonorgestrel. Nie je preto predpoklad, že by bol účinok uvedenej kombinácie kontraceptív oslabený spoločným podávaním s ruxolitinibom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití ruxolitinibu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali že ruxolitinib je embryotoxický a fetotoxický. Teratogenita sa nezaznamenala u potkanov a králikov. Rozsah expozície bol však v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou nízky, výsledok má preto len obmedzený význam pre ľudí (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Ako preventívne opatrenie, je použitie ruxolitinibu počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby s ruxolitinibom používať účinnú antikoncepciu. V prípade, že by došlo ku gravidite počas liečby s ruxolitinibom, je potrebné individuálne prehodnotiť prínos/riziko s dôkladnou konzultáciou ohľadom možných rizík pre plod (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Ruxolitinib sa nesmie užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3), preto musí byť pri začatí liečby dojčenie ukončené. Nie je známe, či sa ruxolitinib a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ruxolitinibu a jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o účinkoch ruxolitinibu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ruxolitinib nemá žiaden alebo má zanedbateľný sedatívny účinok. Pacienti, u ktorých sa po užití ruxolitinibu vyskytnú závraty, nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Myelofibróza
Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli trombocytopénia a anémia.

K hematologickým nežiaducim reakciám na liek (všetkých stupňov škály spoločných kritérií pre názvoslovie nežiaducich udalostí [CTCAE]) patrila anémia (83,8 %), trombocytopénia (80,5 %) a neutropénia (20,8 %).

Anémia, trombocytopénia a neutropénia sú reakcie úmerné dávke.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek boli tvorenie podliatin (33,3 %), iné krvácanie (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie) (24,3 %) a závraty (21,9 %).

Tri najčastejšie nehematologické abnormálne laboratórne nálezy identifikované ako nežiaduce reakcie na liek boli zvýšená alanínaminotransferáza (40,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (31,5 %) a hypertriglyceridémia (25,2 %). V 3.fáze klinických štúdiách MF nebola pozorovaná ani hypertriglyceridémia stupňa 3 alebo 4 podľa CTCAE alebo zvýšená aspartátaminotransferáza, ani zvýšená alanínaminotransferáza stupňa 4 podľa CTCAE alebo hypercholesterolémia.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 30,0 % pacientov.

Polycytémia vera
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek boli anémia a zvýšená alanínaminotransferáza.

Hematologické nežiaduce reakcie (akéhokoľvek stupňa podľa CTCAE) zahŕňali anémiu (61,8 %), trombocytopéniu (25,0 %) a neutropéniu (5,3 %). Anémia a trombocytopénia stupňa 3 alebo 4 podľa CTCAE bola hlásená u 2,9 % a 2,6 % pacientov, v uvedenom poradí.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie boli nárast hmotnosti (20,3 %), závrat (19,4 %) a bolesti hlavy (17,9 %).

Tromi najčastejšími nehematologickými laboratórnymi abnormalitami (akéhokoľvek stupňa CTCAE) identifikovanými ako nežiaduce reakcie boli zvýšená alanínaminotransferáza (45,3 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (42,6 %), a hypercholesterolémia (34,7 %). Nebolo pozorované žiadne zvýšenie alanínaminotransferázy alebo hypercholesterolémia 4. stupňa CTCAE a bol jeden prípad zvýšenej aspartátaminotransferázy 4. stupňa CTCAE.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 19,4 % pacientov.

Akútna GvHD
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) boli trombocytopénia, anémia, neutropénia, zvýšená alanínaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek v skupine pediatrických pacientov (dospievajúci z REACH2 a pediatrickí pacienti z REACH4) boli anémia, neutropénia, zvýšená alanínaminotransferáza, hypercholesterolémia a trombocytopénia.

Hematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v súbore pediatrických pacientov (REACH2 a REACH4) zahŕňali trombocytopéniu (85,2 % a 55,1 %), anémiu (75,0 % a 70,8 %) a neutropéniu (65,1 % a 70,0 %), v uvedenom poradí. Anémia stupňa 3 bola hlásená u 47,7 % pacientov v REACH2 a u 45,8 % pacientov v pediatrickej skupine. Trombocytopénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 31,3 % a 47,7 % pacientov v REACH2 a u 14,6 % a 22,4 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí. Neutropénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 17,9 % a 20,6 % pacientov v REACH2 a u 32,0 % a 22,0 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v skupine pediatrických pacientov (REACH2 a REACH4) boli cytomegalovírusová (CMV) infekcia (32,3 % a 31,4 %), sepsa (25,4 % a 9,8 %) a infekcie močových ciest (17,9 % a 9,8 %), hypertenzia (13,4 % a 17,6 %) a nauzea (16,4 % a 3,9 %), v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v súbore pediatrických pacientov (REACH2 a REACH4) boli zvýšená alanínaminotransferáza (54,9 % a 63,3 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (52,3 % a 50,0 %) a hypercholesterolémia (49,2 % a 61,2 %), v uvedenom poradí. Väčšina bola stupňa 1 a 2, avšak zvýšenie alanínaminotransferázy stupňa 3 bolo hlásené u 17,6 % pacientov v REACH2 a 27,3 % pacientov v pediatrickej skupine.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 29,4 % pacientov v REACH2 a u 21,6 % pacientov v pediatrickej skupine.

Chronická GvHD

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) boli anémia, hypercholesterolémia a zvýšená aspartátaminotransferáza. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek v súbore pediatrických pacientov (dospievajúci z REACH3 a pediatrickí pacienti z REACH5) boli neutropénia, hypercholesterolémia a zvýšená alanínaminotransferáza.

Hematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v súbore pediatrických pacientov (REACH3 a REACH5) zahŕňali anémiu (68,6 % a 49,1 %), neutropéniu (36,2 % a 59,3 %) a trombocytopéniu (34,4 % a 35,2 %), v uvedenom poradí. Anémia stupňa 3 bola hlásená u 14,8 % pacientov v REACH3 a u 17,0 % pacientov v pediatrickej skupine. Neutropénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 9,5 % a 6,7 % pacientov v REACH3 a u 17,3 % a 11,1 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí. Trombocytopénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 5,9 % a 10,7 % dospelých a dospievajúcich pacientov v REACH3 a u 7,7 % a 11,1 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v súbore pediatrických pacientov (REACH3 a REACH5) boli hypertenzia (15,0 % a 14,5 %) a bolesť hlavy (10,2 % a 18,2 %), v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v súbore pediatrických pacientov (REACH3 a REACH5) boli hypercholesterolémia (52,3 % a 54,9 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (52,2 % a 45,5 %) a zvýšená alanínaminotransferáza (43,1 % a 50,9 %). Väčšina bola stupňa 1 a 2, avšak laboratórne abnormality stupňa 3 hlásené v skupine pediatrických pacientov zahŕňali zvýšenú alanínaminotransferázu (14,9 %) a zvýšenú aspartátaminotransferázu (11,5 %).

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 18,1 % pacientov v REACH3 a u 14,5 % pacientov v pediatrickej skupine.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s MF bola hodnotená na základe údajov z dlhodobého sledovania z dvoch klinických štúdií fázy 3 (COMFORT-I a COMFORT-II) vrátane údajov od pacientov, ktorí boli začiatočne randomizovaní na ruxolitinib (n=301) a pacientov, ktorí dostali ruxolitinib po prechode z kontrolných skupín (n=156). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií na liek u pacientov s MF, bola 30,5 mesiaca (rozpätie 0,3 až 68,1 mesiacov).

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s PV bola hodnotená na základe údajov z dlhodobého sledovania z dvoch klinických štúdií fázy 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), vrátane údajov od pacientov, ktorí boli začiatočne randomizovaní na ruxolitinib (n=184) a pacientov, ktorí dostali ruxolitinib po prechode z kontrolných skupín (n=156). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií na liek u pacientov s PV, bola 41,7 mesiaca (rozpätie 0,03 až 59,7 mesiacov).

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s akútnou GvHD bola hodnotená v štúdii fázy 3 REACH2 a v štúdii fázy 2 REACH4. REACH2 obsahovala údaje od 201 pacientov vo veku ≥12 rokov pôvodne randomizovaných na ruxolitinibe (n=152) a pacientov, ktorí dostávali ruxolitinib po prechode z ramena s najlepšou dostupnou liečbou (BAT, *best available therapy*) (n=49). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií, bola 8,9 týždňov (rozpätie 0,3 až 66,1 týždňov). V skupine pediatrických pacientov vo veku ≥2 roky (6 pacientov v REACH2 a 45 pacientov v REACH4) bola priemerná doba expozície 16,7 týždňov (rozpätie 1,1 až 48,9 týždňov).

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s chronickou GvHD bola hodnotená v štúdii fázy 3 REACH3 a v štúdii fázy 2 REACH5. REACH3 obsahovala údaje od 226 pacientov vo veku ≥12 rokov pôvodne randomizovaných na ruxolitinibe (n=165) a pacientov, ktorí dostávali ruxolitinibu po prechode z BAT (n=61). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií, bola 41,4 týždňov (rozpätie 0,7 až 127,3 týždňov). V skupine pediatrických pacientov vo veku ≥2 roky (10 pacientov v REACH3 a 45 pacientov v REACH5) bola priemerná doba expozície 57,1 týždňov (rozpätie 2,1 až 155,4 týždňov).

V programe klinických štúdií sa závažnosť nežiaducich reakcií hodnotila podľa kritérií CTCAE definujúcich stupeň 1 = mierny, stupeň 2 = stredné, stupeň 3 = závažné, stupeň 4 = život ohrozujúci alebo spôsobujúci zdravotné postihnutie, stupeň 5 = smrť.

Nežiaduce reakcie nahlásené z klinických štúdií s MF a PV (Tabuľka 6) a s akútnou a chronickou GvHD (Tabuľka 7) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé. Frekvencie sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 6 Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií na liek hlásených v štúdiách 3. fázy pri MF a PV

Nežiaduca reakcia na liek	**Kategória frekvencie výskytu u pacientov s MF**	**Kategória frekvencie výskytu u pacientov s PV**
Infekcie a nákazy		
Infekcie močových ciest[d]	Veľmi časté	Veľmi časté
Herpes zoster[d]	Veľmi časté	Veľmi časté
Pneumónia	Veľmi časté	Časté
Sepsa	Časté	Menej časté
Tuberkulóza	Menej časté	Neznáme[e]
Reaktivácia HBV	Neznáme[e]	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému[a,d]		
Anémia[a]		
CTCAE[c] stupeň 4 (<6,5g/dl)	Veľmi časté	Menej časté
CTCAE[c] stupeň 3 (<8,0 – 6,5g/dl)	Veľmi časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopénia[a]		
CTCAE[c] stupeň 4 (<25 000/mm^3)	Časté	Menej časté
CTCAE[c] stupeň 3 (50 000 – 25 000/mm^3)	Veľmi časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Neutropénia[a]		
CTCAE[c] stupeň 4 (<500/mm^3)	Časté	Menej časté
CTCAE[c] stupeň 3 (<1 000 – 500/mm^3)	Časté	Menej časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Časté
Pancytopénia[a,b]	Časté	Časté

Krvácanie (akékoľvek krvácanie vrátane intrakraniálneho, gastrointestinálne krvácanie, podliatiny a iné krvácanie)	Veľmi časté	Veľmi časté
Podliatiny	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastrointestinálne krvácanie	Veľmi časté	Časté
Intrakraniálne krvácanie	Časté	Menej časté
Iné krvácanie (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie)	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypercholesterolémia[a] akéhokoľvek CTCAE[c] stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertriglyceridémia[a] akéhokoľvek CTCAE[c] stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Nárast hmotnosti	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému		
Závraty	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Zvýšená lipáza, akéhokoľvek CTCAE[c] stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté
Plynatosť	Časté	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Zvýšená alanínaminotransferáza[a]		
CTCAE[c] stupeň 3 (>5x – 20 x ULN)	Časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza[a]		
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev		
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté

[a] Frekvencia vychádza z nových alebo zhoršených laboratórnych abnormalít v porovnaní s východiskovou hodnotou.

[b] Pancytopénia je definovaná ako hladina hemoglobínu <100 g/l, krvných doštičiek <100x10^9/l a počet neutrofilov <1,5x10^9/l (alebo nízky počet bielych krviniek stupňa 2, ak chýba počet neutrofilov), naraz počas jedného laboratórneho vyšetrenia

[c] Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky (CTCAE) verzia 3.0; stupeň 1 = mierne, stupeň 2 = stredné, stupeň 3 = závažné, stupeň 4 = život ohrozujúce

[d] Tieto nežiaduce reakcie na liek sú bližšie popísané v texte.

[e] Nežiaduce reakcie na liek získané zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po ukončení liečby sa u pacientov s MF môžu vrátiť príznaky MF ako napr. únava, bolesť kostí, horúčka, pruritus, nočné potenie, symptomatická splenomegália a pokles telesnej hmotnosti. V

klinických štúdiách s MF sa celkové skóre symptómov pre symptómy MF postupne vrátilo na začiatočné hodnoty do 7 dní od ukončenia liečby (pozri časť 4.4).

Tabuľka 7 Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií hlásených v klinických štúdiách s GvHD

	Akútna GvHD (REACH2)	**Akútna GvHD (Pediatrický súbor)**	**Chronická GvHD (REACH3)**	**Chronická GvHD Pediatrický súbor)**
Nežiaduca reakcia na liek	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**
Infekcie a nákazy				
CMV infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Časté
CTCAE[3] stupeň ≥3	Veľmi časté	Časté	Časté	N/A[5]
Sepsa	Veľmi časté	Časté	-[6]	-[6]
CTCAE stupeň ≥3[4]	Veľmi časté	Časté	-[6]	-[6]
Infekcie močových ciest	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	Časté	Časté	Časté	Časté
BK vírusové infekcie	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-[6]	-[6]	Menej časté	N/A[5]
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Trombocytopénia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Neutropénia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 4	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Pancytopénia[1,2]	Veľmi časté	Veľmi časté	-[6]	-[6]
Poruchy metabolizmu a výživy				
Hypercholesterolémia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Časté	N/A[5]	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Časté	N/A[5]	Menej časté	Časté
Nárast hmotnosti	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-[6]	-[6]	N/A[5]	Časté
Poruchy nervového systému				

Bolesť hlavy	Časté	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň ≥3	Menej časté	N/A[5]	Časté	Časté
Poruchy ciev				
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň ≥3	Časté	Veľmi časté	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Zvýšená lipáza[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	Menej časté	Časté
Zvýšená amyláza[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
Nauzea	Veľmi časté	Časté	-[6]	-[6]
CTCAE stupeň ≥3	Menej časté	N/A[5]	-[6]	-[6]
Zápcha	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Poruchy pečene a žlčových ciest				
Zvýšená alanínaminotransferáza[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 4	Časté	N/A[5]	Menej časté	Časté
Zvýšená aspartátamino-transferáza[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Časté	Časté	Časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 4	N/A[5]	N/A[5]	Menej časté	N/A[5]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
Poruchy obličiek a močových ciest				
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1]	Frekvencia vychádza z nových alebo zhoršených laboratórnych abnormalít v porovnaní s východiskovou hodnotou.
[2]	Pancytopénia je definovaná ako hladina hemoglobínu <100 g/l, krvných doštičiek <100x10^9/l a počet neutrofilov <1,5x10^9/l (alebo nízky počet bielych krviniek stupňa 2, ak chýba počet neutrofilov), simultánne počas jedného laboratórneho vyšetrenia
[3]	CTCAE verzia 4.03.
[4]	Sepsa stupňa ≥3 zahŕňa 20 (10 %) udalostí stupňa 5 v REACH2. V pediatrickom súbore sa nevyskytli žiadne udalosti stupňa 5.
[5]	Neaplikovateľné: neboli hlásené žiadne prípady
[6]	"-": v tejto indikácii nebol identifikovaný nežiaduci účinok lieku

Popis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Anémia
V klinických štúdiách fázy 3 s MF bol medián nástupu anémie CTCAE stupňa 2 alebo vyššieho 1,5 mesiaca. Jeden pacient (0,3 %) ukončil liečbu v dôsledku anémie.

U pacientov užívajúcich ruxolitinib dosiahli priemerné poklesy hemoglobínu minimum približne o 10 g/liter pod začiatočnými hodnotami po 8 až 12 týždňoch liečby a potom postupne narastali, kým nedosiahli nový stabilný stav, ktorý bol približne o 5 g/liter pod začiatočnými hodnotami. Takýto vzorec sa u pacientov pozoroval bez ohľadu na to, či počas liečby dostali transfúziu.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii COMFORT-I 60,6 % pacientov s MF užívajúcich ruxolitinib a 37,7 % pacientov s MF užívajúcich placebo dostalo počas randomizovanej liečby transfúziu s červenými krvinkami. V štúdii COMFORT-II bol podiel transfúzií s červenými krvinkami 53,4 % v ramene s ruxolitinibom a 41,1 % v ramene s najlepšou dostupnou liečbou.

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bola anémia menej častá u pacientov s PV ako u pacientov s MF (40,8 % oproti 82,4 %). V PV populácii boli udalosti CTCAE stupňa 3 a 4 hlásené u 2,7 % pacientov, kým frekvencia u pacientov s MF bola 42,56 %.

V štúdiách fázy 3 s akútnou (REACH2) a chronickou (REACH3) GvHD bola hlásená anémia (všetky stupne) u 75,0 % a 68,6 % pacientov, CTCAE stupňa 3 u 47,7 % a 14,8 % pacientov, v uvedenom poradí. U pediatrických pacientov s akútnou a chronickou GvHD bola anémia (všetky stupne) hlásená u 70,8 % a 49,1 % pacientov, CTCAE stupňa 3 boli hlásené u 45,8 % a 17,0 % pacientov, v uvedenom poradí.

Trombocytopénia
V klinických štúdiách fázy 3 s MF, u pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocytopénia stupňa 3 alebo 4, bol medián jej nástupu približne 8 týždňov. Trombocytopénia bola vo všeobecnosti reverzibilná a ustúpila po znížení dávky alebo po prerušení liečby. Medián času potrebného na návrat počtu krvných doštičiek nad 50 000/mm^3 bol 14 dní. Počas randomizovaného obdobia boli transfúzie s krvnými doštičkami podané 4,7 % pacientov užívajúcich ruxolitinib a 4,0 % pacientov užívajúcich kontrolné režimy. K ukončeniu liečby v dôsledku trombocytopénie došlo u 0,7 % pacientov užívajúcich ruxolitinib a 0,9 % pacientov užívajúcich kontrolné režimy. U pacientov, ktorí mali pred začiatkom liečby s ruxolitinibom počet krvných doštičiek od 100 000/mm^3 do 200 000/mm^3, bola vyššia frekvencia trombocytopénie stupňa 3 alebo 4 v porovnaní s pacientmi, ktorý mali počet krvných doštičiek >200 000/mm^3 (64,2 % verzus 38,5 %).

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla

trombocytopénia nižší u pacientov s PV (16,8 %), ako u pacientov s MF (69,8 %). Frekvencia výskytu závažnej trombocytopénie (t.j. CTCAE stupňa 3 a 4) bola nižšia u pacientov s PV (2,7 %) ako u pacientov s MF (11,6 %).

V štúdii fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2) bola pozorovaná trombocytopénia stupňa 3 a 4 u 31,3 % a 47,7 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdii fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) bol výskyt trombocytopénie stupňa 3 a 4 nižší (5,9 % a 10,7 %) ako pri akútnej GvHD. Frekvencia výskytu trombocytopénie stupňa 3 (14,6 %) a stupňa 4 (22,4 %) u pediatrických pacientov s akútnou GvHD bola nižšia ako v REACH2. U pediatrických pacientov s chronickou GvHD bol výskyt trombocytopénie stupňa 3 a 4 nižší (7,7 % a 11,1 %) ako u pediatrických pacientov s akútnou GvHD.

Neutropénia
V klinických štúdiách fázy 3 s MF, u pacientov, u ktorých sa vyvinula neutropénia stupňa 3 alebo 4, bol medián jej nástupu 12 týždňov. Počas randomizovaného obdobia sa pozastavenie liečby alebo zníženie dávky v dôsledku neutropénie hlásilo u 1,0 % pacientov a 0,3 % pacientov ukončilo liečbu pre neutropéniu.

Vo fáze randomizácie v štúdiách fázy 3 u pacientov s PV bola neutropénia hlásená u 1,6 % pacientov vystavených ruxolitinibu v porovnaní so 7 % pacientov s referenčnou liečbou. V ramene s ruxolitinibom sa u jedného pacienta vyskytla neutropénia CTCAE stupňa 4. Predĺžené sledovanie pacientov liečených ruxolitinibom preukázalo u 2 pacientov hlásenú neutropéniu CTCAE stupňa 4.

V štúdii fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2) bola pozorovaná neutropénia stupňa 3 a 4 u 17,9 % a 20,6 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdii fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) bol výskyt neutropénie stupňa 3 a 4 nižší (9,5 % a 6,7 %) ako pri akútnej GvHD. U pediatrických pacientov bola pri akútnej GvHD frekvencia neutropénie stupňa 3 a 4 32,0 % a 22,0 %, v uvedenom poradí a pri chronickej GvHD 17,3 % stupňa 3 a 11,1 % stupňa 4.

Krvácanie
V pivotných štúdiách fázy 3 s MF boli udalosti krvácania (vrátane intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania, podliatin a iných udalostí krvácania) hlásené u 32,6 % pacientov liečených ruxolitinibom a u 23,2 % pacientov liečených referenčnou liečbou (placebom alebo najlepšou dostupnou liečbou). Frekvencia udalostí stupňa 3 až 4 bola u pacientov liečených ruxolitinibom alebo referenčnou liečbou podobná (4,7 % verzus 3,1 %). Väčšina pacientov s príhodou krvácania počas liečby hlásila podliatiny (65,3 %). Podliatiny boli častejšie hlásené u pacientov užívajúcich ruxolitinib v porovnaní s referenčnou liečbou (21,3 % verzus 11,6 %). Intrakraniálne krvácanie bolo hlásené u 1 % pacientov vystavených ruxolitinibu a u 0,9 % pacientov vystavených referenčnej liečbe. Gastrointestinálne krvácanie bolo hlásené u 5,0 % pacientov vystavených ruxolitinibu oproti 3,1 % pacientov vystavených referenčnej liečbe. Iné udalosti krvácania (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie) boli hlásené u 13,3 % pacientov liečených ruxolitinibom a u 10,3 % pacientov liečených referenčnou liečbou.

Počas dlhodobého sledovania v klinických štúdiách fázy 3 s MF sa kumulatívna frekvencia udalostí krvácania zvýšila proporcionálne k dĺžke obdobia sledovania. Podliatiny boli najčastejšie hlásené udalosti krvácania (33,3 %). Udalosti intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania boli hlásené u 1,3 % a 10,1 % pacientov, v uvedenom poradí.

V porovnávacom období štúdií fázy 3 u pacientov s PV boli hlásené udalosti krvácania (vrátane intrakraniálneho a gastrointestináneho krvácania, tvorby podliatin a iného krvácania) u 16,8 % pacientov liečených ruxolitinibom, 15,3 % pacientov, ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdii RESPONSE a u 12,0 % pacientov ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdii RESPONSE 2. Podliatiny boli hlásené u 10,3 % pacientov liečených ruxolitinibom, 8,1 % pacientov, ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdii RESPONSE a 2,7 % pacientov ktorí dostávali najlepšiu dostupnú

liečbu v štúdii RESPONSE 2. U pacientov užívajúcich ruxolitinib neboli hlásené žiadne udalosti intrakraniálneho ani gastrointestinálneho krvácania. U jedného pacienta liečeného ruxolitinibom sa vyskytla udalosť krvácania stupňa 3 (postprocedurálne krvácanie); nebolo hlásené žiadne krvácanie stupňa 4. Udalosti iného krvácania (vrátane takých udalostí ako epistaxa, postprocedurálne krvácanie, gingiválne krvácanie) boli hlásené u 8,7 % pacientov liečených ruxolitinibom, u 6,3 % pacientov liečených najlepšou dostupnou liečbou v štúdii RESPONSE a 6,7 % pacientov liečených najlepšou dostupnou liečbou v štúdii RESPONSE 2.

Počas dlhodobého sledovania v klinických štúdiách fázy 3 s PV sa kumulatívna frekvencia udalostí krvácania zvýšila proporcionálne k dĺžke obdobia sledovania. Podliatiny boli najčastejšie hlásené udalosti krvácania (17,4 %). Udalosti intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania boli hlásené u 0,3 % a 3,5 % pacientov, v uvedenom poradí.

V porovnávacom období štúdií fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2) boli udalosti krvácania hlásené u 25,0 % pacientov s ruxolitinibom a u 22,0 % pacientov, ktorí dostávali BAT. Podskupiny s udalosťami krvácania boli vo všeobecnosti podobné medzi liečebnými ramenami: udalosti podliatín (5,9 % s ruxolitinibom oproti 6,7 % s BAT), gastrointestinálne udalosti (9,2 % v porovnaní s 6,7 %) a iné hemoragické udalosti (13,2 % oproti 10,7 %). Udalosti intrakraniálneho krvácania boli hlásené u 0,7 % pacientov, ktorí dostávali BAT a u žiadneho pacienta v ramene s ruxolitinibom. U pediatrických pacientov bola frekvencia udalostí krvácania 23,5 %. Udalosti hlásené u ≥5 % pacientov boli hemoragická cystitída a epistaxa (každá 5,9 %). U pediatrických pacientov neboli hlásené žiadne udalosti intrakraniálneho krvácania.

V porovnávacom období štúdií fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) boli udalosti krvácania hlásené u 11,5 % pacientov s ruxolitinibom a u 14,6 % pacientov, ktorí dostávali BAT. Podskupiny s udalosťami krvácania boli vo všeobecnosti podobné medzi liečebnými ramenami: udalosti podliatín (4,2 % s ruxolitinibom oproti 2,5 % s BAT), gastrointestinálne udalosti (1,2 % v porovnaní s 3,2 %) a iné hemoragické udalosti (6,7 % oproti 10,1 %). U pediatrických pacientov bola frekvencia udalostí krvácania 9,1 %. Hlásené udalosti boli epistaxa, hematochézia, hematóm, pooperačné krvácanie a krvácanie do kože (každé 1,8 %). U pacientov s chronickou GvHD neboli hlásené žiadne udalosti intrakraniálneho krvácania.

Infekcie

V pivotných štúdiách fázy 3 s MF boli hlásené infekcie močových ciest stupňa 3 alebo 4 u 1,0 % pacientov, herpes zoster u 4,3 % a tuberkulóza u 1,0 %. V klinickej štúdii fázy 3 bola sepsa hlásená u 3,0% pacientov. Predĺžené následné sledovanie pacientov liečených ruxolitinibom nepreukázalo žiadny trend naznačujúci zvýšenie miery sepsy v priebehu času.

Vo fáze randomizácie v štúdiách fázy 3 bola u pacientov s PV hlásená jedna infekcia močových ciest (0,5 %) CTCAE stupňa 3 a žiadna infekcia močových ciest stupňa 4. Miera výskytu herpes zoster bola podobná u pacientov s PV (4,3 %) a u pacientov s MF (4,0 %). U pacientov s PV sa vyskytlo jedno hlásenie postherpetickej neuralgie CTCAE stupňa 3. Pneumónia bola hlásená u 0,5 % pacientov liečených ruxolitinibom v porovnaní s 1,6 % pacientov liečených referenčnou liečbou. U žiadneho pacienta v ramene s ruxolitinibom nebola hlásená sepsa alebo tuberkulóza.

Počas dlhodobého sledovania štúdií fázy 3 s PV boli často hlásenými infekciami infekcie močových ciest (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) and pneumónia (7,1 %). Sepsa bola hlásená u 0,6 % pacientov. Počas predĺženého sledovania nebola hlásená tuberkulóza ani u jedného pacienta.

V štúdii fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2), počas *porovnávacieho obdobia*, boli infekcie močových ciest hlásené u 9,9 % (stupeň ≥3; 3,3 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 10,7 % (stupeň ≥3; 6,0 %) v ramene BAT. CMV infekcie boli hlásené u 28,3 % (stupeň ≥3; 9,3 %) pacientov v

ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 24,0 % (stupeň ≥3; 10,0 %) v ramene s BAT. Udalosti sepsy boli hlásené u 12,5 % (stupeň ≥3; 11,1 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 8,7 % (stupeň ≥3; 6,0 %) v ramene BAT. Infekcia vírusom BK bola hlásená len v ramene s ruxolitinibom u 3 pacientov s jednou udalosťou stupňa 3. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli hlásené infekcie močových ciest u 17,9 % (stupeň ≥3; 6,5 %) pacientov a CMV infekcie boli hlásené u 32,3 % (stupeň ≥3; 11,4 %) pacientov. CMV infekcia s postihnutím orgánov bola pozorovaná u veľmi malého počtu pacientov; CMV kolitída, CMV enteritída a CMV gastrointestinálna infekcia akéhokoľvek stupňa bola hlásená u štyroch, dvoch a jedného pacienta, v uvedenom poradí. Udalosti sepsy vrátane septického šoku akéhokoľvek stupňa boli hlásené u 25,4 % (stupeň ≥3; 21,9 %) pacientov. Infekcie močových ciest a sepsa boli hlásené s nižšou frekvenciou u pediatrických pacientov s akútnou GvHD (9,8 % každý) v porovnaní s dospelými a dospievajúcimi pacientmi. CMV infekcie boli hlásené u 31,4 % pediatrických pacientov (stupeň 3; 5,9 %).

V štúdii fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3), počas *porovnávacieho obdobia*, boli infekcie močových ciest hlásené u 8,5 % (stupeň ≥3; 1,2 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní so 6,3 % (stupeň ≥3; 1,3 %) v ramene s BAT. Infekcia vírusom BK bola hlásená u 5,5 % (stupeň ≥3; 0,6 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 1,3 % v ramene s BAT. CMV infekcie boli hlásené u 9,1 % (stupeň ≥3; 1,8 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 10,8 % (stupeň ≥3, 1,9 %) v ramene s BAT. Udalosti sepsy boli hlásené u 2,4 % (stupeň ≥3; 2,4 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní so 6,3 % (stupeň ≥3, 5,7 %) v ramene BAT. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli hlásené infekcie močových ciest a infekcie vírusom BK u 9,3 % (stupeň ≥3; 1,3 %) a 4,9 % (stupeň ≥3; 0,4 %) pacientov, v uvedenom poradí. CMV infekcie a sepsa boli hlásené u 8,8 % (stupeň ≥3; 1,3 %) a 3,5 % (stupeň ≥3; 3,5 %) pacientov, v uvedenom poradí. U pediatrických pacientov s chronickou GvHD boli infekcie močových ciest hlásené u 5,5 % (stupeň 3; 1,8 %) pacientov a infekcia vírusom BK bola hlásená u 1,8 % (žiadny stupeň ≥3) pacientov. CMV infekcie sa vyskytli u 7,3 % (žiadny stupeň ≥3) pacientov.

<u>*Zvýšená lipáza*</u>
V období randomizácie v štúdií RESPONSE bolo zhoršenie hodnôt lipázy vyššie v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s kontrolným ramenom, hlavne v dôsledku rozdielov medzi zvýšeniami v stupni 1. (18,2 % oproti 8,1 %). Zvýšenia stupňa ≥2 boli medzi liečebnými ramenami podobné. V RESPONSE 2 boli frekvencie porovnateľné medzi ruxolitinibom, a kontrolným ramenom (10,8 % oproti 8 %). Počas dlhodobého sledovania štúdií fázy 3 s PV 7,4 % a 0,9 % pacientov hlásilo zvýšenie hladiny lipázy stupňa 3 a 4. U týchto pacientov neboli hlásené súčasné prejavy a príznaky pankreatitídy so zvýšenými hodnotami lipázy.

V štúdiách fázy 3 s MF boli hlásené vysoké hladiny lipázy u 18,7 % a 19,3 % pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní so 16,6 % a 14,0 % v kontrolnom ramene, v štúdiách COMFORT-I a COMFORT-II, v uvedenom poradí. U pacientov so zvýšenými hladinami lipázy neboli hlásené súčasné prejavy a príznaky pankreatitídy.

V *porovnávacom období* štúdie fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2), boli nové alebo zhoršené hodnoty lipázy hlásené u 19,7 % pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 12,5 % v ramene s BAT; zodpovedajúce zvýšenia stupňa 3 (3,1 % verzus 5,1 %) a stupňa 4 (0 % verzus 0,8 %) boli podobné. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli zvýšené hodnoty lipázy hlásené u 32,2 % pacientov; stupňa 3 a 4 boli hlásené u 8,7 % a 2,2 % pacientov, v uvedenom poradí. Zvýšená lipáza bola hlásená u 20,4 % pediatrických pacientov (stupeň 3. a 4: 8,5 % a 4,1 %, v uvedenom poradí).

V *porovnávacom období* štúdie fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) boli nové alebo zhoršené hodnoty lipázy hlásené u 32,1 % pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 23,5 % v ramene s BAT; zodpovedajúce zvýšenia stupňa 3 (10,6 % verzus 6,2 %) a stupňa 4 (0,6 % verzus 0 %) boli podobné. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli zvýšené hodnoty

lipázy hlásené u 35,9 % pacientov; stupeň 3 a 4 boli pozorované u 9,5 % a 0,4 % pacientov, v uvedenom poradí. Zvýšená lipáza bola hlásená u pediatrických pacientov s nižšou frekvenciou (20,4 %, stupeň 3 a 4: 3,8 % a 1,9 %, v uvedenom poradí).

Zvýšený systolický krvný tlak
V pivotných štúdiách fázy 3 s MF bolo hlásené minimálne počas jednej vizity zvýšenie systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote o 20 mmHg alebo viac u 31,5 % pacientov v porovnaní s 19,5 % výskytom u pacientov na kontrolnej liečbe. V štúdiách COMFORT-I (pacienti s MF) bol oproti východiskovej hodnote pri ruxolitinibe priemerne zvýšený systolický krvný tlak o 0 až 2 mmHg v porovnaní s poklesom o 2 až 5 mmHg v ramene s placebom. V štúdii COMFORT-II boli medzi priemernými hodnotami MF pacientov liečených ruxolitinibom alebo kontrolnou liečbou len malé rozdiely.

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bol u pacientov s PV sa priemerný systolický krvný tlak v liečebnej skupine s ruxolitinibom zvýšil o 0,65 mmHg, kým v skupine s BAT klesol o 2 mmHg.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti
Z hľadiska bezpečnosti bolo analyzovaných celkovo 106 pacientov vo veku 2 až <18 rokov s GvHD: 51 pacientov (45 pacientov v REACH4 a 6 pacientov v REACH2) v štúdiách s akútnou GvHD a 55 pacientov (45 pacientov v REACH5 a 10 pacientov v REACH3) v štúdiách s chronickou GvHD. Bezpečnostný profil pozorovaný u pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu ruxolitinibom, bol podobný ako u dospelých pacientov.

Starší pacienti
Z hľadiska bezpečnosti bolo analyzovaných celkovo 29 pacientov v štúdii REACH2 a 25 pacientov v REACH3 vo veku >65 rokov liečených ruxolitinibom. Celkovo neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká a bezpečnostný profil pacientov vo veku >65 rokov je vo všeobecnosti konzistentný s profilom pacientov vo veku 18 až 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe antidotum pri predávkovaní s ruxolitinibom. Jednorazové dávky do 200 mg boli podané s prijateľnou akútnou znášanlivosťou. Vyššie ako odporúčané, opakované dávky sú spojené so zvýšenou myelosupresiou vrátane leukopénie, anémie a trombocytopénie. Je potrebné podať vhodnú podpornú liečbu.

Nepredpokladá sa, že hemodialýza zvyšuje elimináciu ruxolitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EJ01

Mechanizmus účinku

Ruxolitinib je selektívny inhibítor Janusových kináz (JAK), JAK1 a JAK2 (IC_{50} hodnoty sú 3,3 nM pre JAK1 a 2,8 nM pre JAK2). Tieto sprostredkujú signalizáciu mnohých cytokínov a rastových faktorov, ktoré sú dôležité pre hematopoézu a imunitné funkcie.

MF a PV sú myeloproliferatívne nádorové ochorenia, o ktorých je známe že súvisia s poruchou signalizácie JAK1 a JAK2. Predpokladá sa že k základom týchto porúch patrí vysoká hladina cirkulujúcich cytokínov, ktoré aktivujú JAK-STAT signálnu dráhu, mutácie pridávajúce funkcie ako napr. JAK2V617F a utlmenie negatívnych regulačných mechanizmov. Pacienti s MF vykazujú poruchu JAK signalizácie bez ohľadu na stav JAK2V617F mutácie. U >95 % pacientov s PV sa vyskytujú aktivujúce mutácie JAK2 (V617F alebo exón 12).

Ruxolitinib inhibuje JAK-STAT signalizáciu a bunkovú proliferáciu bunkových modelov hematologických malignít závislých od cytokínov ako aj Ba/F3 buniek nezávislých od cytokínov expresiou JAK2V617F mutovaného proteínu, s hodnotou IC_{50} v rozsahu 80 až 320 nM.

Signálne dráhy JAK-STAT hrajú úlohu pri regulácii vývoja, proliferácie a aktivácie niekoľkých typov imunitných buniek dôležitých pre patogenézu GvHD.

Farmakodynamické účinky

Ruxolitinib inhibuje cytokínmi indukovanú STAT3 fosforyláciu v plnej krvi od zdravých dobrovoľníkov, pacientov s MF a pacientov s PV. Ruxolitinib vyvolal maximálnu inhibíciu STAT3 fosforylácie 2 hodiny po podaní dávky, ktorá sa vrátila do normálu do 8 hodín u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s MF, čo naznačuje že nedochádza k akumulácii pôvodných ani aktívnych metabolitov.

Zvýšené východiskové zápalové markery súvisiace so základnými konštitučnými príznakmi ako TNFα, IL-6 a CRP u osôb s MF po liečbe ruxolitinibom poklesli. Počas liečby ruxolitinibom sa u pacientov s MF nevytvorila rezistencia voči jeho farmakodynamickým účinkom. Rovnako aj u pacientov s PV sa vyskytli zvýšené východiskové zápalové markery a tieto markery sa po liečbe ruxolitinibom znížili.

V podrobnej QT štúdii so zdravými dobrovoľníkmi nič nepoukazovalo na predlžujúci účinok ruxolitinibu na QT/QTc v jednotlivých dávkach až po supraterapeutickú dávku 200 mg, čo naznačuje že ruxolitinib nemá účinok na kardiálnu repolarizáciu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Myelofibróza
U pacientov s MF (primárna MF, MF v dôsledku polycytémia vera, alebo MF v dôsledku esenciálnej trombocytémie) sa realizovali 2 randomizované štúdie fázy 3 (COMFORT-I a COMFORT-II). V oboch štúdiách mali pacienti hmatateľnú splenomegáliu najmenej 5 cm pod rebrovým oblúkom a rizikovú kategóriu strednú-2 alebo vysokú, podľa IWG kritérií (*International Working Group Consensus Criteria*). Začiatočná dávka ruxolitinibu sa stanovila na základe počtu krvných doštičiek. Pacienti s počtom krvných doštičiek ≤100 000/mm^3 neboli vhodní na zaradenie do štúdie COMFORT, ale 69 pacientov bolo zaradených do štúdie EXPAND, otvorenej štúdií na stanovenie dávkovania fázy 1b u pacientov s MF (primárnou MF, myelofibrózou po polycytémii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii) a východiskovým počtom krvných doštičiek ≥50 000 a <100 000/mm^3.

COMFORT-I bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s 309 pacientmi, ktorí nereagovali na dostupnú liečbu alebo táto pre nich nebola vhodná. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥35 % zmenšeniu objemu sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskom, merané zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI) alebo počítačovou tomografiou (CT).

Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahrňovali trvanie ≥35 % zmenšenia objemu sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou, podiel pacientov s ≥50 % znížením skóre celkových príznakov, zmeny v celkových skóre príznakov v porovnaní s východiskovou hodnotou v 24. týždni hodnotené pomocou modifikovaného MFSAF (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) v2.0 denníka, a celkové prežívanie.

COMFORT-II bola otvorená, randomizovaná štúdia s 219 pacientmi. Pacienti boli randomizovaní 2:1 do skupín s ruxolitinibom a s najlepšou dostupnou liečbou. V ramene s najlepšou dostupnou liečbou 47 % pacientov dostalo hydroxyureu a 16 % pacientov glukokortikoidy. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v 48. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou, merané MRI alebo CT.

Sekundárne cieľové ukazovatele zahrňovali podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou a trvanie ≥35% zmenšenia objemu sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Základné demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia pacientov boli porovnateľné pre obe ramená v štúdiách COMFORT-I a COMFORT-II.

Tabuľka 8 Percento pacientov s ≥35 % zmenšením sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v COMFORT-I a v 48. týždni v COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Najlepšia dostupná liečba (N=72)
Čas	24. týždeň		48. týždeň	
Počet (%) pacientov s objemom sleziny zmenšeným o ≥35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % intervaly spoľahlivosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-hodnota	<0,0001		<0,0001	

Významne väčší podiel pacientov v skupine s ruxolitinibom dosiahol ≥35 % zmenšenie objemu sleziny (Tabuľka 8) v porovnaní s východiskovou hodnotou bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť JAK2V617F mutácie (Tabuľka 9) alebo subtyp ochorenia (primárna MF, MF v dôsledku polycytémie vera, alebo MF v dôsledku esenciálnej trombocytémie).

Tabuľka 9 Percento pacientov s ≥35 % zmenšením sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou podľa stavu mutácie JAK (súbor bezpečnosti)

	COMFORT-I	COMFORT-II

	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Najlepšia dostupná liečba	
Stav mutácie JAK	Pozitívny (N=113) n (%)	Negatívny (N=40) n (%)	Pozitívny (N=121) n (%)	Negatívny (N=27) n (%)	Pozitívny (N=110) n (%)	Negatívny (N=35) n (%)	Pozitívny (N=49) n (%)	Negatívny (N=20) n (%)
Počet (%) pacientov s objemom sleziny zmenšeným o ≥35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Časový bod	Po 24 týždňoch				Po 48 týždňoch			

Pravdepodobnosť udržania odpovede sleziny (≥35 % redukcia) na ruxolitinib v priebehu najmenej 24 týždňov bola 89 % v štúdii COMFORT I a 87 % v štúdii COMFORT II; v štúdii COMFORT II udržalo odpoveď sleziny 52 % počas aspoň 48 týždňov.

V štúdii COMFORT I 45,9 % subjektov v skupine s ruxolitinibom dosiahlo v 24. týždni ≥50 % zlepšenie celkového skóre príznakov v porovnaní s východiskovou hodnotou (zisťované podľa denníka MFSAF v2.0), v porovnaní s 5,3 % v skupine s placebom (p<0,0001 pomocou chi-kvadrát testu). Priemerná zmena v celkovom zdravotnom stave v 24. týždni zisťovaná podľa EORTC QLQ C30 bola +12,3 u ruxolitinibu a -3,4 u placeba (p<0,0001).

V štúdii COMFORT-I bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom po priemernej dobe sledovania 34,3 mesiacov 27,1 %, v porovnaní s 35,1 % u pacientov randomizovaných na placebo; HR 0,687; 95 % IS 0,459, 1,029; p=0,0668.

V štúdii COMFORT-I bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom po priemernej dobe sledovania 61,7 mesiacov 44,5% (69 zo 155 pacientov) oproti 53,2% (82 zo 154 pacientov) randomizovaných na placebo. Zníženie rizika smrti bolo 31% v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s placebom (HR 0,69; 95 % IS 0,50, 0,96; p=0,025).

V štúdii COMFORT-II bola úmrtnosť pacientov randomizovaných na ruxolitinib po priemernej dobe sledovania 34,7 mesiacov 19,9 %, v porovnaní s 30,1 % u pacientov randomizovaných na najlepšiu dostupnú liečbu (BAT); HR 0,48; 95 % IS 0,28, 0,85; p=0,009. V oboch štúdiách bola nižšia úmrtnosť zaznamenaná v skupine s ruxolitinibom, čo bolo spôsobené predovšetkým výsledkami získanými v podskupinách po polycytémii vera a po esenciálnej trombocytémii.

V štúdii COMFORT-II bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom po priemernej dobe sledovania 55,9 mesiacov 40,4% (59 zo 146 pacientov) oproti 47,9% (35 zo 73 pacientov) randomizovaných na najlepšiu dostupnú liečbu (BAT, best available therapy). Zníženie rizika smrti bolo 33% v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s ramenom s BAT (HR 0,67; 95 % IS 0,44, 1,02; p=0,062).

Polycytémia vera
Randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické štúdie fázy 3 (RESPONSE) bolo vykonané u 222 pacientov s PV s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu definované podľa publikovaných kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny European LeukemiaNet (ELN).
110 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom a 112 pacientov do skupiny s BAT. Začiatočná dávka ruxolitinibu bola 10 mg dvakrát denne. Dávky sa potom u jednotlivých pacientov upravili podľa znášanlivosti a účinnosti na maximálnu dávku 25 mg dvakrát denne. BAT vybral skúšajúci lekár pre každého pacienta individuálne a zahŕňala hydroxyureu (59,5 %),

interferón/pegylovaný interferón (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) a pozorovanie (15,3 %).

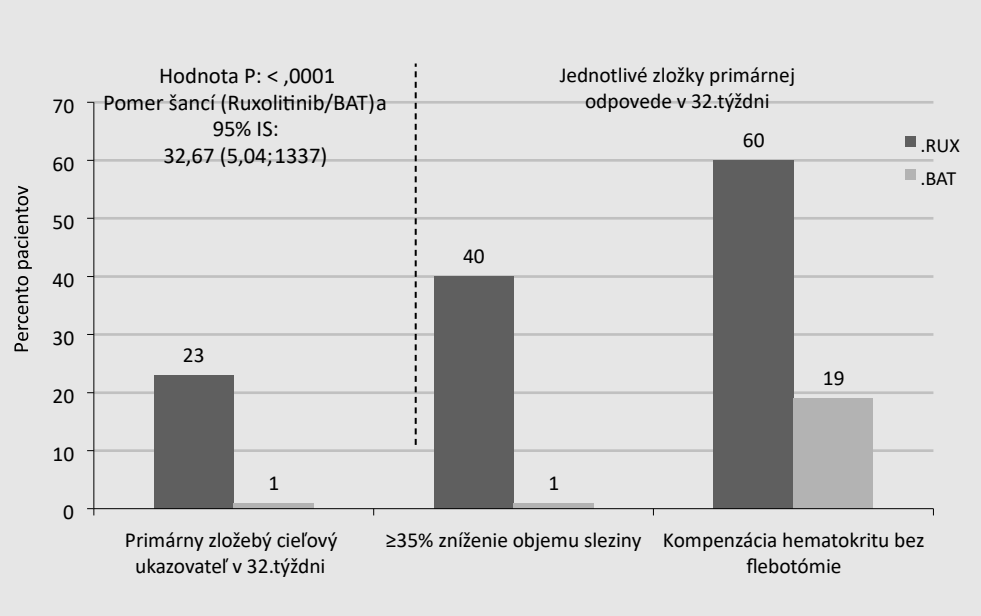
Vstupné demografické údaje a charakteristika ochorenia boli v dvoch liečebných skupinách porovnateľné. Priemerný vek bol 60 rokov (rozpätie 33 až 90 rokov). Pacienti v skupine s ruxolitinibom mali diagnózu PV v priemere 8,2 roka a predtým užívali v priemere približne 3 roky hydroxyureu. Väčšina pacientov (>80 %) podstúpila v priebehu posledných 24 týždňov pred skríningom najmenej dve flebotómie. Porovnávacie údaje týkajúce sa dlhodobého prežitia a výskytu komplikácií ochorenia nie sú dostupné.

Primárnym zloženým cieľovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli aj absenciu indikácie flebotómie (kontrola HCT) a ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v porovnaní so vstupnými hodnotami v 32. týždni. Indikácia flebotómie bola definovaná ako potvrdené HCT s hodnotou >45 %, t.j. aspoň o 3 percentuálne body vyššie ako HCT získané pri vstupnom vyšetrení alebo potvrdené HCT s hodnotou >48 %, podľa toho, ktorá hodnota bola nižšia. Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahrňovali percento pacientov, ktorí dosiahli primárny cieľový ukazovateľ a v 48. týždni ostali bez progresie, ako aj percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu v 32. týždni.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a vyššie percento pacientov v skupine s ruxolitinibom dosiahlo primárny zložený cieľový ukazovateľ aj každú z jeho jednotlivých zložiek. Podstatne viac pacientov liečených ruxolitinibom (23 %) dosiahlo primárnu odpoveď (p<0,0001) v porovnaní s BAT (0,9 %). Kompenzácia hematokritu sa dosiahla u 60 % pacientov v skupine s ruxolitinibom v porovnaní s 18,8 % v skupine s BAT a ≥35 % zmenšenie objemu sleziny sa dosiahlo u 40 % pacientov v skupine s ruxolitinibom v porovnaní s 0,9 % v skupine s BAT (obr. č. 1).

Splnené boli aj oba kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele. Percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu, bolo 23,6 % s ruxolitinibom v porovnaní s 8,0 % s BAT (p=0,0013) a percento pacientov, ktorí dosiahli dlhotrvajúcu primárnu odpoveď v 48. týždni, bolo 20 % s ruxolitinibom a 0,9 % s BAT (p<0,0001).

Obrázok č. 1 Pacienti dosahujúci primárny cieľový ukazovateľ a zložky primárneho cieľového ukazovateľa v 32. týždni



Príznaková záťaž bola hodnotená pomocou MPN-SAF celkového skóre príznakov (*total symptom score* - TSS) elektronického denníka pacienta, ktorý obsahoval 14 otázok. V 32. týždni dosiahlo 49 % pacientov liečených ruxolitinibom ≥50 % zníženie TSS-14 a 64 % pacientov ≥50 % zníženie TSS-5, v porovnaní s iba 5 % a 11 % pacientov na BAT.

Vnímanie liečebného prínosu bolo zisťované v dotazníku Celkový dojem pacienta zo zmeny (*Patient Global Impression of Change* - PGIC). 66 % pacientov liečených ruxolitinibom, v porovnaní s 19 % liečenými BAT, hlásilo zlepšenie už štyri týždne po začiatku liečby. Zlepšenie vo vnímaní liečebného prínosu bolo tiež vyššie u pacientov liečených ruxolitinibom v 32. týždni (78 % oproti 33 %).

Dodatočné analýzy v štúdií RESPONSE hodnotiace trvanie odpovede boli vykonané v 80. a 256. týždni po randomizácií. Z 25 pacientov, ktorí dosiahli primárnu odpoveď v 32. týždni, mali 3 pacienti progresiu v 80. týždni a 6 pacienti v 256. týždni. Pravdepodobnosť udržania odpovede od 32. týždňa do 80. a 256. týždňa bola 92 % a 74 %, v uvedenom poradí (pozri Tabuľku 10).

Tabuľka 10 Trvanie primárnej odpovede v štúdií RESPONSE

	32. týždeň	80. tyždeň	256. týždeň
Primárna odpoveď dosiahnutá v 32. týždni* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacienti udržiavajúci primárnu odpoveď	n/a	22/25	19/25
Pravdepodobnosť udržania primárnej odpovede	n/a	92%	74%
* Podľa kritérií primárneho zloženého cieľového ukazovateľa: absencia indikácie flebotómie (kontrola HCT) a ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v porovnaní so vstupnými hodnotami n/a: neaplikovateľné			

Druhá randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 3b (RESPONSE 2) bola vykonaná u 149 pacientov s PV, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali hydroxyureu, ale boli bez hmatateľnej splenomegálie. Primárny koncový ukazovateľ, definovaný ako percento pacientov, ktorí dosiahli kontrolu HCT (absenciu indikácie flebotómie) v 28. týždni, bol splnený (62,2 % v ramene s ruxolitinibom oproti 18,7 % v ramene s BAT). Sekundárny ukazovateľ, definovaný ako percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu v 28. týždni, bol tiež splnený (23,0 % v ramene ruxolitinibom oproti 5,3 % v ramene BAT).

Reakcia štepu proti hostiteľovi
Dve randomizované, otvorené, multicentrické štúdie fázy 3 skúmali ruxolitinib u pacientov vo veku 12 rokov a starších s akútnou GvHD (REACH2) a chronickou GvHD (REACH3) po alogénnej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (alloSCT) s nedostatočnou odpoveďou na kortikosteroidy a/alebo inú systémovú liečbu. Začiatočná dávka ruxolitinibu bola 10 mg dvakrát denne.

Akútna reakcia štepu proti hostiteľovi
V REACH2 bolo 309 pacientov s akútnou GvHD refraktérnou na kortikosteroidy stupňa II až IV randomizovaných v pomere 1:1 na ruxolitinib alebo BAT. Pacienti boli stratifikovaní podľa závažnosti akútnej GvHD v čase randomizácie. Refraktérnosť na kortikosteroidy bola stanovená, keď mali

pacienti progresiu po najmenej 3 dňoch, nedosiahli odpoveď po 7 dňoch alebo znižovanie dávky kortikosteroidov bolo neúspešné.

BAT vybral skúšajúci pre každého pacienta individuálne a zahŕňala antitymocytový globulín (ATG), mimotelovú fotoforézu (ECP), mezenchýmové stromálne bunky (MSC), nízke dávky metotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibítory mTOR (everolimus alebo sirolimus), etanercept alebo infliximab.

Okrem ruxolitinibu alebo BAT mohli pacienti dostať štandardnú podpornú starostlivosť pri alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Ruxolitinib bol pridaný k pokračujúcemu používaniu kortikosteroidov a/alebo inhibítorov kalcineurínu (CNI), ako je cyklosporín alebo takrolimus a/alebo liečbe topickými alebo inhalačnými kortikosteroidmi podľa inštitucionálnych usmernení.

Pacienti, ktorí dostali jednu predchádzajúcu systémovú liečbu inú ako kortikosteroidy a CNI pre akútnu GvHD, boli vhodní na zaradenie do štúdie. Okrem kortikosteroidov a CNI, bolo možné pokračovať v liečbe predchádzajúcim systémovým liekom na akútnu GvHD iba vtedy, ak sa užíval na profylaxiu akútnej GvHD (t. j. začal sa užívať pred diagnózou akútnej GvHD) podľa správnej lekárskej praxe.

Pacienti na BAT mohli prejsť na ruxolitinib po 28. dni, ak splnili nasledujúce kritériá:
- Nesplnili definíciu odpovede primárneho koncového ukazovateľa (kompletná odpoveď [CR] alebo čiastočná odpoveď [PR]) na 28. deň; ALEBO
- Prestali neskôr reagovať na liečbu a splnili kritéria pre progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď, čo si vyžadovalo novú dodatočnú systémovú imunosupresívnu liečbu akútnej GvHD, A
- Nemali prejavy/príznaky chronickej GvHD.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po 56. dni návštevy u pacientov s odpoveďou na liečbu.

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli porovnateľné pre obe liečebné ramená. Medián veku bol 54 rokov (rozpätie 12 až 73 rokov). Štúdia zahŕňala 2,9 % dospievajúcich, 59,2 % mužov a 68,9 % pacientov bielej rasy. Väčšina zaradených pacientov mala malígne základné ochorenie.

V ramenách s ruxolitinibom a BAT bola závažnosť akútnej GvHD stupňa II v 34 % a 34 %, stupňa III v 46 % a 47 % a stupňa IV v 20 % a 19 %, v uvedenom poradí.

Dôvody nedostatočnej odpovede pacientov na kortikosteroidy v ramene ruxolitinibu a v ramene BAT boli i) neschopnosť dosiahnuť odpoveď po 7 dňoch liečby kortikosteroidmi (46,8 % a 40,6 %, v uvedenom poradí), ii) zlyhanie zníženia dávky kortikosteroidov (30,5 % a 31,6 %, v uvedenom poradí) alebo iii) progresia ochorenia po 3 dňoch liečby (22,7 %, a 27,7 %, v uvedenom poradí).

Medzi všetkými pacientmi boli najčastejšími orgánmi postihnutými pri akútnej GvHD koža (54,0 %) a dolný gastrointestinálny trakt (68,3 %). Viac pacientov v ramene ruxolitinibu malo akútnu GvHD ovplyvňujúcu kožu (60,4 %) a pečeň (23,4 %) v porovnaní s ramenom BAT (koža: 47,7 % a pečeň: 16,1 %).

Najčastejšie používaná predchádzajúca systémová liečba akútnej GvHD boli kortikosteroidy + CNI (49,4 % v ramene ruxolitinibu a 49,0 % v ramene BAT).

Primárnym koncovým ukazovateľom bola celková miera odpovede (ORR) na 28. deň, definovaná ako percento pacientov v každom ramene s kompletnou odpoveďou (CR) alebo čiastočnou odpoveďou

(PR) bez potreby dodatočnej systémovej liečby na skoršiu progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií Harrisa a kol. (2016).

Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli CR alebo PR na 28. deň a udržali si CR alebo PR na 56. deň.

REACH2 splnil svoj hlavný cieľ. ORR na 28. deň liečby bola vyššia v ramene ruxolitinibu (62,3 %) v porovnaní s ramenom BAT (39,4 %). Medzi liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (stratifikovaný Cochrane-Mantel-Haenszelov test p<0,0001, obojstranný, OR: 2,64; 95 % IS: 1,65, 4,22).

V ramene s ruxolitinibom bolo tiež vyššie percento pacientov s kompletnou odpoveďou (34,4 %) v porovnaní s ramenom BAT (19,4 %).

Na 28. deň bola ORR 76 % pre GvHD stupňa II, 56 % pre GvHD stupňa III a 53 % pre GvHD stupňa IV v ramene ruxolitinibu a 51 % pre GvHD stupňa II, 38 % pre GvHD stupňa III a 23 % pre GvHD stupňa IV v ramene BAT.

Medzi pacientmi, ktorí nereagovali na liečbu na 28. deň v ramenách ruxolitinibu a BAT, malo 2,6 % a 8,4 % progresiu ochorenia, v uvedenom poradí.

Celkové výsledky sú uvedené v Tabuľke 11.

Tabuľka 11 Celková miera odpovede na 28. deň v REACH2

	Ruxolitinib N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95 % IS**	**n (%)**	**95 % IS**
Celková odpoveď	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95 % IS)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-hodnota (obojstranná)	p <0,0001			
Kompletná odpoveď	53 (34,4)		30 (19,4)	
Čiastočná odpoveď	43 (27,9)		31 (20,0)	

Štúdia splnila svoj hlavný sekundárny koncový ukazovateľ na základe primárnej analýzy údajov. Trvalá ORR na 56. deň bola 39,6 % (95 % IS: 31,8; 47,8) v ramene ruxolitinibu a 21,9 % (95 % IS: 15,7, 29,3) v ramene BAT. Medzi dvoma liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (OR: 2,38; 95 % IS: 1,43; 3,94; p=0,0007). Podiel pacientov s CR bol 26,6 % v ramene ruxolitinibu oproti 16,1 % v ramene BAT. Celkovo 49 pacientov (31,6 %) pôvodne randomizovaných do ramena BAT prešlo do ramena ruxolitinibu.

Chronická reakcia štepu proti hostiteľovi
V REACH3 bolo 329 pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou chronickou GvHD refraktérnou na kortikosteroidy randomizovaných v pomere 1:1 na ruxolitinib alebo BAT. Pacienti boli stratifikovaní

podľa závažnosti chronickej GvHD v čase randomizácie. Refraktérnosť na kortikosteroidy bola stanovená, keď pacienti mali po 7 dňoch nedostatočnú odpoveď na liečbu alebo mali progresiu ochorenia, alebo ak ochorenie pretrvávalo 4 týždne alebo dvakrát zlyhalo zníženie dávky kortikosteroidov.

BAT vybral skúšajúci pre každého pacienta individuálne a zahŕňala mimotelovú fotoforézu (ECP), nízku dávku metotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibítory mTOR (everolimus alebo sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatín, imatinib alebo ibrutinib.

Okrem ruxolitinibu alebo BAT mohli pacienti dostať štandardnú podpornú starostlivosť pri alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Pokračujúce používanie kortikosteroidov a CNI, ako je cyklosporín alebo takrolimus, a liečby topickými alebo inhalačnými kortikosteroidmi boli povolené podľa inštitucionálnych usmernení.

Pacienti, ktorí dostali jednu predchádzajúcu systémovú liečbu inú ako kortikosteroidy a/alebo CNI pre chronickú GvHD, boli vhodní na zaradenie do štúdie. Okrem kortikosteroidov a CNI bolo možné pokračovať v liečbe predchádzajúcim systémovým liekom na chronickú GvHD iba vtedy, ak sa užíval na profylaxiu chronickej GvHD (t. j. začal sa pred diagnózou chronickej GvHD) podľa správnej lekárskej praxe.

Pacienti BAT mohli prejsť na ruxolitinib na 169 deň a neskôr v dôsledku progresie ochorenia, zmiešanej odpovede alebo nezmenenej odpovede, kvôli toxicite na BAT alebo v dôsledku vzplanutia chronickej GvHD.

Účinnosť u pacientov, ktorí prechádzajú z aktívnej akútnej GvHD na chronickú GvHD bez znižovania dávky kortikosteroidov a akejkoľvek systémovej liečby, nie je známa. Účinnosť pri akútnej alebo chronickej GvHD po infúzii darcovských lymfocytov (DLI, *donor lymphocyte infusion*) a u pacientov, ktorí netolerovali liečbu steroidmi, nie je známa.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po návšteve na 169 deň.

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli vyvážené medzi oboma liečebnými ramenami. Medián veku bol 49 rokov (rozpätie 12 až 76 rokov). Štúdia zahŕňala 3,6 % dospievajúcich, 61,1 % mužov a 75,4 % pacientov bielej rasy. Väčšina zaradených pacientov mala malígne základné ochorenie.

Závažnosť pri diagnóze chronickej GvHD refraktérnej na kortikosteroidy bola porovnateľná pre obe liečebné ramená, pričom 41 % a 45 % boli stredne závažné a 59 % a 55 % závažné v ramenách ruxolitinibu a BAT, v uvedenom poradí.

Nedostatočná odpoveď pacientov na kortikosteroidy v ramene ruxolitinibu a BAT bola charakterizovaná i) nedostatočnou odpoveďou alebo progresiou ochorenia po liečbe kortikosteroidmi počas najmenej 7 dní pri dávke 1 mg/kg/deň ekvivalentov prednizónu (37,6 % a 44,5 %, v uvedenom poradí), ii) pretrvávaním ochorenia po 4 týždňoch pri dávke 0,5 mg/kg/deň (35,2 % a 25,6 %) alebo iii) závislosťou od kortikosteroidov (27,3 % a 29,9 %, v uvedenom poradí).

Spomedzi všetkých pacientov malo 73 % a 45 % postihnutie kože a pľúc v ramene ruxolitinibu, v porovnaní so 69 % a 41 % v ramene BAT.

Najčastejšie používaná predchádzajúca systémová liečba chronickej GvHD boli len kortikosteroidy (43 % v ramene ruxolitinibu a 49 % v ramene BAT) a kortikosteroidy + CNI (41 % pacientov v ramene ruxolitinibu a 42 % v ramene BAT).

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ORR na 169. deň, definovaná ako percento pacientov v každom ramene s CR alebo PR bez potreby dodatočnej systémovej liečby pre skoršiu progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií Národného inštitútu zdravia (NIH, *National Institutes of Health*).

Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez zlyhania (*failure free survival* , FFS), zložený čas do koncového ukazovateľa udalosti, ktorý zahŕňal najskoršie z nasledujúcich udalostí: i) relaps alebo recidíva základného ochorenia alebo úmrtie v dôsledku základného ochorenia, ii) mortalita bez relapsu alebo iii) pridanie alebo začatie ďalšej systémovej liečby chronickej GvHD.

REACH3 splnil svoj hlavný cieľ. V čase primárnej analýzy (uzávierka údajov: 08. máj 2020) bola ORR v 24. týždni vyššia v ramene ruxolitinibu (49,7 %) v porovnaní s ramenom s BAT (25,6 %). Medzi liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (stratifikovaný Cochrane-Mantel-Haenszelov test p<0,0001, obojstranný, OR: 2,99; 95 % IS: 1,86; 4,80). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 12.

Medzi pacientmi, ktorí nereagovali na 169 deň v ramenách ruxolitinibu a BAT, malo 2,4 % a 12,8 % progresiu ochorenia, v uvedenom poradí.

Tabuľka 12 Celková miera odpovede na 169 deň v REACH3

	Ruxolitinib N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95 % IS**	**n (%)**	**95 % IS**
Celková odpoveď	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95 % IS)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-hodnota (obojstranná)	p<0,0001			
Kompletná odpoveď	11 (6,7)		5 (3,0)	
Čiastočná odpoveď	71 (43,0)		37 (22,6)	

Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ, FFS, preukázal štatisticky významné 63 % zníženie rizika ruxolitinibu oproti BAT (HR: 0,370; 95 % IS: 0,268; 0,510, p<0.0001). Po 6 mesiacoch, väčšina FFS udalostí bola „pridanie alebo začatie inej systémovej liečby cGvHD“(pravdepodobnosť tejto udalosti bola 13,4 % a 48,5 % pre ramená ruxolitinibu a BAT, v uvedenom poradí). Výsledky pre “relaps základného ochorenia” a mortalitu bez relapsu (NRM, *non-relapse mortality*) boli 2,46 % oproti 2,57 % a 9,19 % oproti 4,46 %, pre rameno s ruxolitinibom a BAT, v uvedenom poradí. Pri zameraní sa len na NMR sa nepozoroval žiadny rozdiel v kumulatívnom výskyte medzi liečebnými ramenami.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ruxolitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe MF a PV. U pediatrických pacientov s GvHD vo veku nad 2 roky je bezpečnosť a účinnosť ruxolitinibu podporená dôkazmi z randomizovaných štúdií fázy 3 REACH2 a REACH3 a z otvorených jednoramenných štúdií fázy 2 REACH4 a REACH5 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Jednoramenný dizajn štúdie nelimituje príspevok ruxolitinibu k celkovej účinnosti.

Akútna reakcia štepu proti hostiteľovi
V rámci štúdie REACH4 bolo 45 pediatrických pacientov s akútnou GvHD II. až IV. stupňa liečených ruxolitinibom a kortikosteroidmi +/- CNI s cieľom posúdiť bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku ruxolitinibu. Pacienti boli zaradení do 4 skupín podľa veku (1. skupina [≥12 rokov až <18 rokov, N=18], 2. skupina [≥6 rokov až <12 rokov, N=12], 3. skupina [≥2 roky až <6 rokov N=15] a 4. skupina [≥28 dní až <2 roky N=0]). Testované dávky boli 10 mg dvakrát denne pre 1. skupinu, 5 mg dvakrát denne pre 2. skupinu a 4 mg/m^2 dvakrát denne pre 3. skupinu a pacienti boli liečení 24 týždňov alebo do ukončenia liečby. Ruxolitinib bol podaný buď ako 5 mg tableta alebo ako kapsula/perorálny roztok u pediatrických pacientov vo veku <12 rokov.

Pacienti boli zaradení buď s ochorením refraktérnym na steroidy alebo bez predchádzajúcej liečby. Pacienti boli považovaní za refraktérnych na steroidy podľa inštitucionálnych kritérií alebo podľa rozhodnutia lekára v prípade, že inštitucionálne kritériá neboli k dispozícii, a okrem kortikosteroidov mohli dostať najviac jednu ďalšiu systémovú liečbu akútnej GvHD. Pacienti sa považovali za nepredliečených, ak nedostali žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu akútnej GvHD (s výnimkou maximálne 72 hodín pred systémovou kortikosteroidnou liečbou metylprednizolónom alebo ekvivalentom po nástupe akútnej GvHD). Okrem ruxolitinibu boli pacienti liečení systémovými kortikosteroidmi a/alebo CNI (cyklosporín alebo takrolimus) a podľa inštitucionálnych usmernení bola povolená aj lokálna liečba kortikosteroidmi. V štúdii REACH4 dostávalo 40 pacientov (88,9 %) súbežne CNI. Pacienti mohli dostať aj štandardnú podpornú liečbu po alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu akútnej GvHD na 28. deň sa mala liečba ruxolitinibom ukončiť.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po návšteve v 56. dni

Muži a ženy predstavovali 62,2 % (n=28) a 37,8 % (n=17) pacientov, v uvedenom poradí. Celkovo 27 pacientov (60,0 %) malo základnú malignitu, najčastejšie leukémiu (26 pacientov, 57,8%). Spomedzi 45 pediatrických pacientov zaradených do REACH4 malo 13 (28,9 %) akútnu GvHD bez predchádzajúcej liečby a 32 (71,1 %) malo akútnu GvHD refraktérnu na steroidy. Na začiatku malo 64,4 % pacientov akútnu GvHD II. stupňa, 26,7 % III. stupňa a 8,9 % IV. stupňa.

Celková miera odpovede (ORR) na 28. deň (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) v REACH4 bola 84,4 % (90 % IS: 72,8; 92,5) u všetkých pacientov, s CR u 48,9 % pacientov a PR u 35,6 % pacientov. Pokiaľ ide o stav pred liečbou, ORR bola na 28. deň 90,6 % u pacientov refraktérnych na steroidy (SR).

Miera trvalej ORR na 56. deň (kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ) meraná podielom pacientov, ktorí dosiahli CR alebo PR na 28. deň a udržali si CR alebo PR na 56. deň, bola 66,7 % u všetkých pacientov v REACH4 a 68,8 % u SR pacientov.

Chronická reakcia štepu proti hostiteľovi
V rámci štúdie REACH5 bolo 45 pediatrických pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou chronickou GvHD liečených ruxolitinibom a kortikosteroidmi +/- CNI s cieľom posúdiť bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku liečby ruxolitinibom. Pacienti boli zaradení do 4 skupín podľa veku (1. skupina [≥12 rokov až <18 rokov, N=22], 2. skupina [≥ 6 rokov až <12 rokov, N=16], 3. skupina [≥2 roky až <6 rokov, N=7] a 4. skupina[≥28 dní až <2 roky, N=0]). Testované dávky boli 10 mg dvakrát denne pre 1. skupinu, 5 mg dvakrát denne pre 2. skupinu a 4 mg/m^2 dvakrát denne pre 3. skupinu a pacienti boli liečení 39 cyklov/156 týždňov alebo do ukončenia liečby. Ruxolitinib bolo podávané buď ako 5 mg tableta alebo ako perorálny roztok u pediatrických pacientov <12 rokov.

Pacienti boli zaradení buď s ochorením refraktérnym na steroidy alebo bez predchádzajúcej liečby. Pacienti boli považovaní za refraktérnych na steroidy podľa inštitucionálnych kritérií alebo na základe rozhodnutia lekára v prípade, že inštitucionálne kritériá neboli k dispozícii, a okrem kortikosteroidov

mohli dostať ďalšiu predchádzajúcu systémovú liečbu chronickej GvHD. Pacienti boli považovaní za nepredliečených, ak nedostali žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu chronickej GvHD (s výnimkou maximálne 72 hodín pred systémovou kortikosteroidnou liečbou metylprednizolónom alebo ekvivalentom po nástupe chronickej GvHD). Okrem ruxolitinibu bolo podľa inštitucionálnych smerníc povolené aj pokračovanie v užívaní systémových kortikosteroidov a/alebo CNI (cyklosporínu alebo takrolimu) a lokálnych kortikosteroidov. V REACH5 dostávalo 23 pacientov (51,1 %) súbežne CNI. Pacienti mohli dostať aj štandardnú podpornú starostlivosť po transplantácii alogénnych kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Podávanie ruxolitinibu sa malo v prípade nedostatočnej odpovede na liečbu chronickej GvHD v 169. dni ukončiť.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po návšteve na 169. deň.

Muži a ženy predstavovali 64,4 % (n=29) a 35,6 % (n=16) pacientov, v uvedenom poradí, pričom 30 pacientov (66,7 %) malo základnú malignitu v anamnéze pred transplantáciou, najčastejšie leukémiu (27 pacientov , 60 %).

Spomedzi 45 pediatrických pacientov zaradených do REACH5 bolo 17 (37,8 %) pacientov s chronickou GvHD bez predchádzajúcej liečby a 28 (62,2 %) bolo pacientov so SR chronickou GvHD. Ochorenie bolo závažné u 62,2 % pacientov a stredne závažné u 37,8 % pacientov. Tridsaťjeden (68,9 %) pacientov malo postihnutie kože, osemnásť (40 %) postihnutie úst a štrnásť malo (31,1 %) postihnutie pľúc.

ORR v 169. dni (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) bola 40 % (90 % IS: 27,7; 53,3) u všetkých pediatrických pacientov v REACH5 a 39,3 % u SR pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ruxolitinib je látka I. triedy Biofarmaceutického klasifikačného systému (BCS), s vysokou permeabilitou, vysokou rozpustnosťou a rýchlou disolúciou. V klinických štúdiách sa ruxolitinib rýchlo absorboval po perorálnom podaní, maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) dosiahol asi po 1 hodine po podaní dávky. Na základe humánnej štúdie hmotnostnej bilancie sa zistilo, že perorálna absorpcia ruxolitinibu, v podobe ruxolitinibu alebo metabolitov vzniknutých v priebehu presystémovej eliminácie je 95 % alebo vyššia. Priemerné hodnoty C_{max} a celkovej expozície (AUC) ruxolitinibu sa priamoúmerne zvýšili po jednotlivej dávke v rozsahu 5 až 200 mg. Nezistili sa klinicky relevantné zmeny farmakokinetiky ruxolitinibu po podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku. Priemerná C_{max} sa mierne znížila (24 %), kým priemerná AUC zostala takmer nezmenená (4 % vzostup) po podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia

Priemerný objem distribúcie v rovnovážnom stave je u pacientov s MF aj s PV približne 75 litrov, u dospievajúcich a dospelých s akútnou GvHD 67,5 litrov a 60,9 litrov u dospievajúcich a dospelých s chronickou GvHD. Priemerný objem distribúcie v rovnovážnom stave je približne 30 litrov u pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD a s plochou povrchu tela (BSA, *body surface area*) pod 1 m^2. Pri klinicky relevantných koncentráciách ruxolitinibu je väzba na plazmatické bielkoviny približne 97 %, prevažne na albumín. Celotelové autoradiografické štúdie na potkanoch ukázali, že ruxolinitib neprechádza hematoencefalickou bariéru.

Biotransformácia

Ruxolitinib je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP3A4 (>50 %) s čiastočnou účasťou CYP2C9. Materská zlúčenina je hlavným prvkom v ľudskej plazme, pričom predstavuje približne 60 % látky súvisiacej s liekom v obehu. V plazme sú prítomné dva hlavné a aktívne metabolity, ktoré reprezentujú 25 % a 11 % materskej AUC. Tieto metabolity majú polovicu až pätinu pôvodnej farmakologickej aktivity súvisiacej s JAK. Celkové množstvo všetkých aktívnych metabolitov prispieva 18 % k celkovej farmakodynamike ruxolitinibu. Podľa *in vitro* štúdií, ruxolitinib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 a nie je účinný induktor CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. *In vitro* údaje naznačujú, že ruxolitinib môže byť inhibítor P-gp a BCRP.

Eliminácia

Ruxolitinib sa prevažne eliminuje metabolizmom. Priemerný polčas eliminácie ruxolitinibu sú približne 3 hodiny. U zdravých dobrovoľníkov, po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne značeného [^{14}C] ruxolitinibu došlo k eliminácii prevažne metabolizáciou, pričom 74 % rádioaktivity sa vylúčilo močom a 22 % stolicou. Na nezmenenú materskú zlúčeninu pripadlo menej ako 1 % celkovej vylúčenej rádioaktivity.

Linearita/nelinearita

Priama úmera v závislosti od dávky sa dokázala v štúdiách s jednorazovými aj viacnásobnými dávkami.

Osobitné populácie

Vplyv veku, pohlavia a rasy
Na základe štúdií so zdravými subjektmi sa nepozorovali žiadne relevantné rozdiely vo farmakokinetike ruxolitinibu v závislosti od pohlavia a rasy.

Farmakokinetika u populácie
Na základe analýzy farmakokinetiky u populácie pacientov s MF sa nepotvrdil vzťah medzi perorálnym klírensom a vekom alebo rasou pacienta. Odhadovaný perorálny klírens bol u žien 17,7 l/h a u mužov 22,1 l/h, s 39 % interindividuálnou variabilitou u pacientov s MF. Klírens u pacientov s PV bol 12,7 l/h, s 42 % interindividuálnou variabilitou a nebol zaznamenaný žiaden zjavný vzťah medzi perorálnym klírensom a pohlavím, pacientovým vekom alebo rasou, na základe farmakokinetického hodnotenia populácie pacientov s PV. Klírens bol 10,4 l/h u dospievajúcich a dospelých pacientov s akútnou GvHD a 7,8 l/h u dospievajúcich a dospelých pacientov s chronickou GvHD, so 49 % variabilitou medzi osobami. U pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD, ktorí mali BSA pod 1 m^2, bol klírens medzi 6,5 a 7 l/h. Na základe populačného farmakokinetického hodnotenia u pacientov s GvHD nebol zrejmý žiadny vzťah medzi perorálnym klírensom a pohlavím, vekom pacienta alebo rasou. Pri dávke 10 mg dvakrát denne sa expozícia zvýšila u pacientov s GvHD s nízkou BSA. U jedincov s BSA 1 m^2; 1,25 m^2 a 1,5 m^2, bola predpokladaná priemerná expozícia (AUC) vyššia o 31 %, 22 % a 12 %, v uvedenom poradí, ako u typického dospelého jedinca (1,79 m^2).

Pediatrická populácia
Farmakokinetika ruxolitinibu u pediatrických pacientov vo veku <18 rokov s MF a PV nebola stanovená.

Rovnako ako u dospelých pacientov s GvHD sa ruxolitinib po perorálnom podaní u pediatrických pacientov s GvHD rýchlo absorboval. Dávkovaním dvakrát denne v dávke 5 mg u detí vo veku od 6 do 11 rokov sa dosiahla porovnateľná expozícia s dávkou 10 mg dvakrát denne u dospievajúcich a dospelých s akútnou a chronickou GvHD, čo potvrdzuje metódu porovnávania expozície implementovanú ako súčasť predpokladu extrapolácie. U detí vo veku od 2 do 5 rokov s akútnou a

chronickou GvHD bola na základe metódy porovnávania expozície navrhnutá dávka 8 mg/m^2 dvakrát denne.

Ruxolitinib nebol hodnotený u pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD vo veku do 2 rokov, preto sa na predikovanie expozície u týchto pacientov použilo modelovanie na základe údajov od dospelých pacientov, ktoré zohľadňuje aspekty súvisiace s vekom u mladších pacientov.

Na základe súhrnnej populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD sa klírens ruxolitinibu znižoval s klesajúcou BSA. Po korekcii vplyvu BSA nemali iné demografické faktory, ako napríklad vek, telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti, klinicky významný vplyv na expozíciu ruxolitinibu.

Porucha funkcie obličiek
Funkcia obličiek sa stanovila pomocou Úpravy diéty pri ochorení obličiek (*Modification of Diet in Renal Disease* , MDRD) a kreatinínu v moči. Po jednorazovej dávke ruxolitinibu 25 mg bola jeho expozícia podobná u jedincov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek s tými, ktorí mali normálnu funkciu obličiek. Avšak plazmatické hodnoty AUC metabolitov ruxolitinibu mali tendenciu stúpať so závažnosťou poruchy funkcie obličiek a najvýraznejšie zvýšenie bolo u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Nie je zrejmé, či zvýšená expozícia metabolitu predstavuje bezpečnostné riziko. Odporúča sa upraviť dávku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a v konečnom štádiu renálneho ochorenia (pozri časť 4.2). Podávanie iba v dňoch dialýzy znižuje expozíciu metabolitu ale zároveň aj farmakodynamický účinok, najmä počas dní medzi dialýzami.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene, sa priemerná AUC ruxolitinibu po jednorazovej dávke 25 mg zvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 87 %, s stredne ťažkou poruchou funkcie o 28 % a s ťažkou o 65 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Nebol jasný vzťah medzi AUC a stupňom poruchy funkcie pečene klasifikovanom podľa Childovho-Pughovho skóre. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa konečný polčas eliminácie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi predĺžil (4,1 až 5,0 hodín oproti 2,8 hodiny). U pacientov s MF a PV, ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa odporúča zníženie dávky približne o 50 % (pozri časť 4.2).

U pacientov s GvHD, ktorí majú poruchu funkcie pečene nesúvisiacu s GvHD, sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť o 50 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ruxolitinib sa hodnotil na základe štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a karcinogenity. K cieľovým orgánom, súvisiacim s farmakologickým účinkom ruxolitinibu, v štúdiách toxicity po opakovanom podaní, patrili kostná dreň, periférna krv a lymfatické tkanivo. U psov sa pozorovali infekcie, vo všeobecnosti spojené s imunosupresiou. Nepriaznivé zníženie krvného tlaku spolu so zvýšením pulzu sa pozorovalo u psov v telemetrickej štúdii. Nepriaznivý pokles minútového objemu sa pozoroval v respiračných štúdiách u potkanov. Hranice (na základe neviazaného C_{max}) na hladine bez nežiaducich účinkov v štúdiách so psami a potkanmi boli 15,7-krát vyššie a 10,4-krát vyššie, ako maximálna dávka 25 mg dvakrát denne, odporúčaná u ľudí. V hodnotení neurofarmakologických vplyvov ruxolitinibu sa nezaznamenali žiadne účinky.

V štúdiách na mladých potkanoch sa ukázalo, že podávanie ruxolitinibu vplývalo na rast a veľkosť kostí. Znížený rast kostí sa pozoroval pri dávkach ≥5 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 7. postnatálny deň (porovnateľné s ľudským novorodencom) a pri dávke ≥15 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 14. alebo 21. postnatálny deň (porovnateľné s ľudským dojčaťom, 1–3 roky). Pri dávkach

≥30 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 7. postnatálny deň, sa pozorovali zlomeniny a predčasné uhynutia potkanov. Na základe AUC voľného ruxolitinibu bola expozícia pri NOAEL (*no observed adverse effect level*, hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku) u mladých potkanov liečených už na 7. postnatálny deň 0,3 násobkom hodnoty u dospelých jedincov pri dávke 25 mg dvakrát denne, zatiaľ čo znížený rast kostí sa pozoroval pri hodnotách, ktoré boli 1,5 násobkom a zlomeniny 13 násobkom expozície u dospelých jedincov pri dávke 25 mg dvakrát denne. Vo všeobecnosti boli nežiadúce účinky závažnejšie ak sa s liečbou začalo v kratšom čase po narodení Okrem vývoja kostí, boli nežiadúce účinky ruxolitinibu u mladých potkanov podobné ako u dospelých potkanov. Mladé potkany sú citlivejšie na toxicitu ruxolitinibu ako dospelé potkany.

Ruxolitinib v štúdiách u zvierat znižoval váhu plodu a zvyšoval poimplantačné straty. U králikov a potkanov nebol zaznamenaný dôkaz o teratogénnom účinku. Rozsah expozície bol však v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou nízky, výsledok má preto len obmedzený význam pre ľudí. Nepozorovali sa účinky na fertilitu. V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývoja sa pozorovala mierne predĺžená gestačná doba, znížený počet miest implantácie a menší počet narodených šteniat. U šteniat sa pozorovala znížená priemerná začiatočná telesná hmotnosť a krátke obdobie zníženého rastu priemernej telesnej hmotnosti. U laktujúcich potkanov sa ruxolitinib a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka v koncentrácii 13-krát vyššej ako materské plazmatické koncentrácie. Ruxolitinib nebol mutagénny alebo klastogénny. Ruxolitinib nebol karcinogénny v modeloch Tg.rasH2 transgénnych myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hydroxypropylcelulóza (E463a)
Povidón K30 (E1201)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
Stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC-Al kalendárový blister obsahujúci 56 tabliet alebo perforovaný blister s jednotlivými dávkami obsahujúci 56 × 1 tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ruxolitinib MSN 5 mg tablety: 44/0407/26-S

Ruxolitinib MSN 15 mg tablety: 44/0408/26-S

Ruxolitinib MSN 20 mg tablety: 44/0409/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026