

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ruxolitinib MSN 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 68 mg laktózy.

Ruxolitinib MSN 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 204 mg laktózy.

Ruxolitinib MSN 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 272 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Ruxolitinib MSN 5 mg tablety

Kulaté bikonvexní bílé až téměř bílé tablety o průměru přibližně 7,5 mm s vyraženým „MR“ na jedné straně a „14“ na straně druhé.

Ruxolitinib MSN 15 mg tablety

Oválné bikonvexní bílé až téměř bílé tablety o rozměrech přibližně 15,0 x 7,0 mm s vyraženým „MR“ na jedné straně a „12“ na straně druhé.

Ruxolitinib MSN 20 mg tablety

Podlouhlé bikonvexní bílé až téměř bílé tablety o rozměrech přibližně 16,5 x 7,5 mm s vyraženým „MR“ na jedné straně a „13“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myelofibróza (MF)

Přípravek Ruxolitinib MSN je indikován k léčbě dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii.

Polycythaemia vera (PV)

Přípravek Ruxolitinib MSN je indikován k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytemií, kteří jsou rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerují.

Reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GvHD)

Akutní GvHD

Přípravek Ruxolitinib MSN je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

Chronická GvHD

Přípravek Ruxolitinib MSN je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 6 měsíců s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ruxolitinib MSN má být zahajována pouze lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorové terapie.

Před zahájením léčby přípravkem Ruxolitinib MSN musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů.

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů má být vyšetřen každé 2 až 4 týdny do stabilizace dávek přípravku Ruxolitinib MSN a dále pak dle klinické indikace (viz bod 4.4).

Dávkování

Počáteční dávka

Myelofibróza (MF)

Doporučená počáteční dávka přípravku Ruxolitinib MSN u pacientů s MF je založena na počtu trombocytů (viz tabulka 1):

Tabulka 1 Počáteční dávky u pacientů s myelofibrózou

Počet trombocytů	Počáteční dávka
Více než 200 000/mm ³	20 mg dvakrát denně
100 000 až 200 000/mm ³	15 mg dvakrát denně
75 000 až méně než 100 000/mm ³	10 mg dvakrát denně

50 000 až méně než 75 000/mm ³	5 mg dvakrát denně
---	--------------------

Pravá polycytemie (PV)

Doporučená počáteční dávka přípravku Ruxolitinib MSN u pacientů s PV je 10 mg podávaných dvakrát denně.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Doporučená počáteční dávka přípravku Ruxolitinib MSN u akutní a chronické GvHD je založena na věku (viz tabulky 2 a 3):

Tabulka 2 Počáteční dávky u akutní reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	Počáteční dávka
12 let a starší	10 mg dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg dvakrát denně
28 dnů až méně než 6 let	8 mg/m ² dvakrát denně

Tabulka 3 Počáteční dávky u chronické reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	Počáteční dávka
12 let a starší	10 mg dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg dvakrát denně
6 měsíců až méně než 6 let	8 mg/m ² dvakrát denně

Uvedené počáteční dávky u GvHD mohou být podávány buď v lékové formě tablety pro pacienty, kteří mohou polykat tablety v celku, nebo jako perorální roztok. Pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety celé, a pro děti do 6 let jsou pod jinými obchodními názvy dostupné jiné lékové formy, které jsou pro podání těmto skupinám pacientů vhodnější.

Přípravek Ruxolitinib MSN lze přidat k léčbě kortikosteroidy a/nebo inhibitory kalcineurinu (CNI).

Úprava dávkování

Dávky mohou být dále titrovány dle účinnosti a bezpečnosti.

Myelofibróza a pravá polycytemie

Pokud není účinnost dostatečná a je adekvátní krevní obraz, lze dávky přípravku zvýšit maximálně o 5 mg dvakrát denně, a to až do maximální dávky 25 mg dvakrát denně.

Počáteční dávka nemá být zvyšována během prvních čtyř týdnů léčby a poté ne častěji než ve dvoutýdenních intervalech.

Léčba má být přerušena při poklesu trombocytů na méně než 50 000/mm³ nebo při poklesu absolutního počtu neutrofilů na méně než 500/mm³. Při PV má být léčba také přerušena, pokud je hladina hemoglobinu pod 8 g/dl. Po návratu krevního obrazu nad tyto hodnoty může být podávání znovu zahájeno v dávce 5 mg dvakrát denně a postupně zvyšováno za pečlivého sledování kompletního krevního obrazu včetně diferenciálního počtu leukocytů.

Pokud se počet trombocytů během léčby sníží, jak je uvedeno v tabulce 4, má být zváženo snížení dávky, aby nebylo nutné léčbu kvůli trombocytopenii zcela přerušit.

Tabulka 4 Doporučené dávkování u pacientů s MF a trombocytopenií

	Dávkování v čase poklesu počtu trombocytů				
	25 mg dvakrát denně	20 mg dvakrát denně	15 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně
Počet trombocytů	Upravená dávka				
100 000 až <125 000/mm ³	20 mg dvakrát denně	15 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna	Žádná změna
75 000 až <100 000/mm ³	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna
50 000 až <75 000/mm ³	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	Žádná změna
Méně než 50 000/mm ³	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit

Při PV se má také zvážit snížení dávky, pokud hladina hemoglobinu klesne pod 12 g/dl, a snížení dávky se doporučuje, pokud hladina klesne pod 10 g/dl.

Reakce štěpu proti hostiteli

Snížení dávky a dočasné přerušení léčby může být nutné u pacientů s GvHD s trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem po standardní podpůrné léčbě zahrnující růstové faktory, protiinfekční terapie a transfuze. Doporučuje se snížení dávky o jeden stupeň (z 10 mg dvakrát denně na 5 mg dvakrát denně nebo z 5 mg dvakrát denně na 5 mg jednou denně). U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat Ruxolitinib MSN v dávce 5 mg jednou denně, je třeba léčbu přerušit. Podrobná doporučení ohledně dávkování jsou uvedena v tabulce 5.

Tabulka 5 Doporučené dávkování během léčby ruxolitinibem pro pacienty s GvHD a trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem

Laboratorní hodnoty	Doporučené dávkování
Počet trombocytů <20 000/mm ³	Snižte dávku přípravku Ruxolitinib MSN o jeden stupeň. Pokud během 7 dní bude počet trombocytů $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, dávku je možné navýšit na původní dávku, v opačném případě pokračujte s podáváním snížené dávky.
Počet trombocytů <15 000/mm ³	Přerušte užívání přípravku Ruxolitinib MSN do hodnoty trombocytů $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, pak pokračujte s užíváním dávky o jeden stupeň nižší.
Absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ až <750/mm ³	Snižte dávku přípravku Ruxolitinib MSN o jeden stupeň. Obnovte původní dávku, pokud je ANC $> 1\,000/\text{mm}^3$
Absolutní počet neutrofilů <500/mm ³	Přerušte užívání přípravku Ruxolitinib MSN do hodnoty ANC $> 500/\text{mm}^3$, pak pokračujte s užíváním dávky o jeden stupeň nižší. Pokud je ANC $> 1\,000/\text{mm}^3$, dávku je možné navýšit na původní dávku.

Zvýšený celkový bilirubin nesouvisející s GvHD (GvHD bez postižení jater)	>3,0 až 5,0 x horní hranice normálních hodnot (ULN): Pokračujte v užívání přípravku Ruxolitinib MSN s dávkou o jeden stupeň nižší až do $\leq 3,0$ x ULN.
	>5,0 až 10,0 x ULN: Přerušete užívání přípravku Ruxolitinib MSN až na dobu 14 dní, dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0$ x ULN. Pokud je celkový bilirubin $\leq 3,0$ x ULN, dávkování je možné ponechat v současné dávce. Pokud není hodnota $\leq 3,0$ x ULN po 14 dnech, pokračujte s dávkou o jeden stupeň nižší.
	>10,0 x ULN: Přerušete užívání přípravku Ruxolitinib MSN, dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0$ x ULN, pak pokračujte s dávkou o jeden stupeň nižší.
Zvýšený celkový bilirubin související s GvHD (jaterní GvHD)	>3,0 x ULN: Pokračujte v užívání přípravku Ruxolitinib MSN s dávkou o jeden stupeň nižší až do hodnoty celkového bilirubinu $\leq 3,0$ x ULN.

Úprava dávkování při konkomitantní léčbě silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory CYP2C9/3A4

Pokud je ruxolitinib podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol), má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.5). Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) má být doporučená počáteční dávka, stanovená podle počtu trombocytů u pacientů s MF, PV a GvHD, snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně. Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na bezpečnost a účinnost při léčbě ruxolitinibem (viz bod 4.4).

Pro pacienty s terminálním selháním ledvin (ESRD, *end-stage renal disease*) léčené hemodialýzou existují pouze omezené údaje pro stanovení optimálního dávkování.

Farmakokinetické/farmakodynamické simulace založené na dostupných údajích o této populaci naznačují, že u hemodialyzovaných pacientů s MF a ESRD má být počáteční dávka podávána pouze ve dnech hemodialýzy po jejím ukončení, a to 15 až 20 mg v jednotlivé dávce nebo ve dvou dávkách po 10 mg podávaných po 12 hodinách. Jednotlivá dávka 15 mg je doporučena v případě pacientů s MF a počtem trombocytů 100 000/mm³ až 200 000/mm³. Jednotlivá dávka 20 mg nebo dvě dávky 10 mg podávané po 12 hodinách jsou doporučeny u pacientů s MF a počtem trombocytů >200 000/mm³. Následující dávky (v jednotlivé dávce nebo ve dvou dávkách 10 mg podávaných po 12 hodinách) mají být podávány pouze v den hemodialýzy, a to po jejím ukončení.

Doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV a ESRD na hemodialýze je jednorázová dávka 10 mg nebo dvě dávky 5 mg podávané po 12 hodinách, a to pouze v den podání hemodialýzy, a to po jejím ukončení. Tato doporučení dávkování jsou založená na simulacích a po jakékoli úpravě dávkování u jednotlivých pacientů s ESRD má následovat pečlivé sledování bezpečnosti a účinnosti léčby. Pro dávkování u pacientů podstupujících peritoneální dialýzu a kontinuální venovenózní hemofiltraci nejsou k dispozici žádná data (viz bod 5.2).

Neexistují žádná data o pacientech s GvHD a ESRD.

Porucha funkce jater

U pacientů s MF a jakoukoli poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka, stanovená podle počtu trombocytů, snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně. Následující dávky mají být upraveny na základě pečlivého monitorování bezpečnosti a účinnosti léčby. Doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV je 5 mg dvakrát denně. Dávka ruxolitinibu může být dále titrována pro snížení rizika cytopenie (viz bod 4.4).

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 % (viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater související s GvHD a se zvýšeným celkovým bilirubinem na hodnotu $> 3 \times \text{ULN}$ má být krevní obraz kvůli možné toxicitě vyhodnocen častěji a je doporučeno i snížení dávky o jeden stupeň.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starší pacienti nevyžadují žádnou specifickou úpravu dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ruxolitinib MSN u dětí a dospívajících do 18 let s MF a PV nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Ukončení léčby

V léčbě MF a PV lze pokračovat, dokud přínos z léčby převažuje nad rizikem léčby. Pokud ale nedojde během 6 měsíců od započetí léčby ke zmenšení velikosti sleziny nebo zlepšení příznaků, má být léčba ukončena.

U pacientů s určitým stupněm klinického zlepšení se doporučuje léčbu ruxolitinibem přerušit v případech setrvalého zvětšování sleziny o 40 % v porovnání s velikostí ve výchozím stavu (což odpovídá zhruba 25% zvýšení objemu sleziny), kdy zároveň nedochází k dalšímu zlepšení příznaků spojených s onemocněním.

U pacientů s GvHD s odpovědí na léčbu a po vysazení kortikosteroidů lze zvážit postupné snižování dávky přípravku Ruxolitinib MSN. Doporučuje se 50% snížení dávky přípravku Ruxolitinib MSN každé dva měsíce. Pokud se známky nebo příznaky GvHD znovu objeví během nebo po snížení dávky přípravku Ruxolitinib MSN, je třeba zvážit její opětovné navýšení.

Způsob podání

Přípravek Ruxolitinib MSN se užívá perorálně, s jídlem nebo bez jídla.

Při vynechání dávky nemá pacient užívat dávku navíc, ale má pokračovat další obvyklou předepsanou dávkou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Léčba ruxolitinihem může způsobit hematologické nežádoucí účinky, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby ruxolitinihem musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů s MF, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než 50 000/mm³ nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než 500/mm³ (viz bod 4.2).

Bylo zjištěno, že pacienti s MF s nízkým počtem trombocytů (<200 000/mm³) na začátku terapie mají vyšší riziko vzniku trombocytopenie během léčby.

Trombocytopenie je obecně reverzibilní a je obvykle zvládnuta snížením dávky nebo přechodným vysazením ruxolitinihu (viz body 4.2 a 4.8). Nicméně v případě klinické potřeby může být nezbytné podání transfuze trombocytů.

Vznik anemie u léčených pacientů si může vyžádat podání krevní transfuze. U těchto pacientů může být také nutné zvážit úpravu dávky nebo přerušeni léčby.

Pacienti s hladinou hemoglobinu nižší než 10,0 g/dl při započetí léčby mají vyšší riziko výskytu hladin hemoglobinu pod 8,0 g/dl během léčby v porovnání s pacienty s vyšší počáteční hladinou hemoglobinu (79,3 % oproti 30,1 %). U pacientů s počáteční hladinou hemoglobinu pod 10,0 g/dl je doporučeno častější sledování hematologických parametrů a klinických známek a symptomů nežádoucích účinků spojených s ruxolitinihem.

Neutropenie (absolutní počet neutrofilů <500) byla obecně reverzibilní a bylo možné ji zvládnout přechodným vysazením ruxolitinihu (viz body 4.2 a 4.8).

Kompletní krevní obraz má být sledován dle klinické indikace a dávka upravována dle doporučení (viz body 4.2 a 4.8).

Infekce

U pacientů léčených ruxolitinihem se vyskytly závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažných infekcí. Lékaři mají pečlivě sledovat pacienty léčené ruxolitinihem, aby rozpoznali známky a příznaky infekce a zahájili včas adekvátní léčbu. Léčba ruxolitinihem nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta.

U pacientů léčených ruxolitinihem byla hlášena tuberkulóza. Před zahájením léčby má být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. To může zahrnovat anamnézu, možnost předchozího kontaktu s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření, jako je rentgenové vyšetření plic, tuberkulinový test a/nebo test uvolnění interferonu gama. Lékaři si mají být vědomi rizika falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu, a to zejména u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu.

Zvýšení virové nálože viru hepatitidy B (HBV-DNA titru), spolu s asociovaným zvýšením hladin alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy, nebo bez jejich zvýšení, bylo hlášeno u pacientů s chronickými infekcemi HBV, kteří užívali ruxolitinih. Před zahájením léčby ruxolitinihem se doporučuje provést screening na HBV. Pacienti s chronickou infekcí HBV mají být léčeni a sledováni podle klinických doporučení.

Herpes zoster

Lékaři mají poučit pacienty o časných známkách a příznacích infekce herpes zoster a doporučit jim co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Při léčbě pacientů ruxolitinibem byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři se mají zaměřit zejména na příznaky nasvědčující PML, které nemusí zaznamenat sám pacient (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické příznaky nebo známky). U pacientů musí být sledovány jakékoli z těchto nových nebo zhoršujících se příznaků nebo známek a pokud se tyto příznaky/znamky objeví, má být zváženo odeslání k neurologovi a provedení příslušných diagnostických testů na PML. Pokud je podezření na PML, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena.

Změny hladin/zvýšení hladin lipidů

Při léčbě ruxolitinibem byly pozorovány zvýšené hladiny lipidů v séru, a to včetně celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Je doporučeno pravidelné sledování a případná léčba dyslipidemie dle klinických doporučení.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE, *major adverse cardiac events*)

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt MACE, definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda, ve srovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

MACE byly hlášeny u pacientů užívajících ruxolitinib. Před zahájením nebo pokračováním léčby ruxolitinibem mají být zváženy všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména pak u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Trombóza

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu v závislosti na dávce pozorována vyšší četnost žilních tromboembolických příhod (VTE, *venous thromboembolic events*) včetně hluboké žilní trombózy (DVT, *deep venous thrombosis*) a plicní embolie (PE) ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících ruxolitinib byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). U pacientů s MF a PV léčených v klinických studiích ruxolitinibem byly četnosti tromboembolických příhod u pacientů léčených ruxolitinibem a kontrolní skupiny podobné.

Před zahájením nebo pokračováním léčby ruxolitinibem je třeba zvážit všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)“).

Pacienti s příznaky trombózy mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni.

Druhé primární malignity

Ve velké randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomových kožních karcinomů (NMSC, *non-melanoma skin cancer*), ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně ruxolitinibu, byly hlášeny lymfomy a další malignity.

U pacientů léčených ruxolitinibem byly hlášeny nemelanomové kožní karcinomy (NMSC), včetně bazocelulárního karcinomu, spinocelulárního karcinomu a karcinomu z Merkelových buněk. Většina pacientů s MF a PV měla v anamnéze prodlouženou léčbu hydroxykarbamidem a předchází NMSC nebo premaligní kožní léze. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být snížena počáteční dávka ruxolitinibu. U hemodialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin má být počáteční dávka určena dle počtu trombocytů pro pacienty s MF, zatímco doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV je jednorázová dávka 10 mg (viz bod 4.2). Následující dávky (jednorázová dávka 20 mg nebo dvě dávky 10 mg podávané po 12 hodinách u pacientů s MF; jednorázová dávka 10 mg nebo dvě dávky 5 mg podávané po 12 hodinách u pacientů s PV) mají být podávány pouze po každé hemodialýze. Další úprava dávkování má být prováděna za pečlivého monitorování bezpečnosti a účinnosti léčby. U pacientů s GvHD s těžkou poruchou funkce ledvin má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka ruxolitinibu snížena o přibližně 50 %. Další úprava dávkování má být prováděna na základě sledování bezpečnosti a účinnosti léčby. U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Pacientům, u nichž byla v průběhu léčby ruxolitinibem zjištěna porucha funkce jater, má být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů alespoň jednou za jeden až dva týdny v prvních 6 týdnech po zahájení léčby a dále dle klinické potřeby poté, co jsou jaterní funkce a krevní obraz stabilizovány.

Interakce

Pokud je ruxolitinib podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazol), má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena přibližně o 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.2 a 4.5).

V průběhu léčby silným inhibitorem CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 se doporučuje častěji (např. dvakrát týdně) kontrolovat hematologické parametry a pečlivě pátrat po klinických známkách a příznacích nežádoucích účinků ruxolitinibu.

Souběžné podávání cytoredukční léčby s ruxolitinibem bylo spojeno se zvládnutelnými cytopeniemi (viz bod 4.2 úprava dávky během cytopenie).

Následky vysazení

Po přerušení nebo ukončení léčby ruxolitinibem se mohou příznaky MF znovu objevit během přibližně jednoho týdne. Závažné nežádoucí účinky byly po přerušení léčby ruxolitinibem popsány zejména v souvislosti s akutním interkurentním onemocněním. Není jasné, zda k závažnosti těchto případů přispělo náhlé přerušení léčby. Pokud není náhlé přerušení léčby nutné, je vhodné zvážit postupné snižování dávky, přestože přínos tohoto postupu nebyl prokázán.

Pomocné látky

Přípravek Ruxolitinib MSN obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Ruxolitinib je eliminován metabolismem katalyzovaným CYP3A4 a CYP2C9. Léčivé přípravky inhibující tyto enzymy proto mohou zvýšit expozici ruxolitinibu.

Interakce vyžadující snížení dávky ruxolitinibu

Inhibitory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze bocepreviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, ritonaviru, mibefradilu, nefazodonu, nelfinaviru, posakonazolu, sachinaviru, telapreviru, telithromycinu, vorikonazolu)

Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) současně se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení C_{\max} ruxolitinibu o 33 % a AUC ruxolitinibu o 91 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu. Poločas ruxolitinibu byl při současném podání ketokonazolu prodloužen z 3,7 na 6,0 hodiny.

Pokud je ruxolitinib podáván se silnými inhibitory CYP3A4, má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena přibližně o 50 % a podávána dvakrát denně.

Pacienti mají být pečlivě sledováni (např. dvakrát týdně) z důvodu možného vzniku cytopenií a dávka má být titrována na základě hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčby (viz bod 4.2).

Duální inhibitory CYP2C9 a CYP3A4

U zdravých dobrovolníků vedlo souběžné podávání ruxolitinibu (jednorázová dávka 10 mg) s flukonazolem, duálním inhibitorem CYP2C9 a CYP3A4, ke zvýšení C_{\max} ruxolitinibu o 47 % a AUC ruxolitinibu o 232 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při společném užití s léky, které jsou duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Induktory enzymů

Induktory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze avasimibu, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampinu (rifampicinu), třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*))

Pacienti mají být pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost (viz bod 4.2).

U zdravých dobrovolníků, kterým byl ruxolitinib (jednorázová dávka 50 mg) podán po silném induktoru CYP3A4 rifampicinu (denní dávka 600 mg po dobu 10 dní), byla AUC ruxolitinibu o 70 % nižší než po podání samotného ruxolitinibu. Expozice aktivním metabolitům ruxolitinibu se nezměnila. V souhrnu byla farmakodynamická aktivita ruxolitinibu podobná, což naznačuje, že indukce CYP3A4 má minimální vliv na farmakodynamiku. Nicméně to může být spojeno s vysokou dávkou ruxolitinibu, která vede k farmakodynamickým účinkům blízkým E_{\max} . Je možné, že je nutné u jednotlivých pacientů zvýšit dávku ruxolitinibu při zahájení léčby silným induktorem enzymu.

Další interakce, u nichž je třeba zvážit ovlivnění ruxolitinibu

Slabé nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze ciprofloxacinu, erythromycinu, amprenaviru, atazanaviru, diltiazemu, cimetidinu)

Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) následně po 4denním podávání erythromycinu v dávce 500 mg dvakrát denně vedlo u zdravých dobrovolníků k zvýšení C_{\max} ruxolitinibu o 8 % a AUC ruxolitinibu o 27 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při souběžném podávání ruxolitinibu se slabými a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin) není nutná úprava dávkování. Nicméně pacienti mají být po zahájení léčby středně silnými inhibitory CYP3A4 pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji cytopenie.

Účinky ruxolitinibu na další léčivé přípravky

Látky transportované P-glykoproteinem a dalšími transportéry

Ruxolitinib může inhibovat P-glykoprotein a protein BCRP (*breast cancer resistance protein*) ve střevě. To může vést ke zvýšení systémové expozice substrátů těchto transportérů, jako je dabigatran-etexilát, cyklosporin, rosuvastatin a případně digoxin. Je doporučeno sledování hladiny léčiva nebo klinické sledování z důvodu možného ovlivnění takové látky.

Je možné, že potenciální inhibice P-gp a BCRP ve střevě může být minimalizována prodloužením času mezi podáním na nejdelší možnou míru.

Studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neinhiboval metabolismus perorálního substrátu CYP3A4 midazolamu. Proto není očekáváno zvýšení expozice substrátů CYP3A4 při kombinaci s ruxolitinibem. Další studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neovlivňuje farmakokinetiku perorálně podávané antikoncepce obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel. Proto se nepředpokládá, že by účinnost antikoncepce v této kombinaci byla ohrožena souběžným podáváním ruxolitinibu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ruxolitinibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie u zvířat prokázaly embryotoxický a fetotoxický účinek. U potkanů a králíků nebyla pozorována teratogenita. Nicméně hraniční expozice byly při porovnání s nejvyšší klinickou dávkou nízké, a výsledky mají proto pro člověka omezený význam (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není

známo. Z hlediska bezpečnosti je podání ruxolitinibu během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby ruxolitinibem používat účinnou antikoncepci. V případě otěhotnění v průběhu užívání ruxolitinibu je nutné individuální zhodnocení rizika a přínosu léčby a pečlivý odhad potenciálního rizika pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Ruxolitinib nesmí být podáván v období kojení (viz bod 4.3) a kojení musí být při zahájení léčby ukončeno. Není známo, zda se ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Dostupná farmakodynamická a toxikologická data prokázala vylučování ruxolitinibu a jeho metabolitů do mateřského mléka u studovaných zvířat (viz bod 5.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se ovlivnění fertility u člověka. Ve studiích u zvířat nebyl žádný vliv na fertilitu pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ruxolitinib nemá žádný nebo jen zanedbatelný sedativní účinek. Pokud však pacient pozoruje závratě po užití ruxolitinibu, má se vyhnout řízení a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Myelofibróza

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byla trombocytopenie a anemie.

Hematologické nežádoucí účinky přípravku (všechny stupně dle klasifikace CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]) zahrnovaly anemii (83,8 %), trombocytopenii (80,5 %) a neutropenii (20,8 %).

Výskyt anemie, trombocytopenie a neutropenie závisí na podávané dávce.

Nejčastějšími třemi nehematologickými nežádoucími účinky přípravku byly tvorba hematomů (33,3 %), jiné krvácení (včetně epistaxe, krvácení po výkonu a hematurie) (24,3 %) a závrať (21,9 %).

Nejčastějšími třemi nehematologickými laboratorními abnormalitami identifikovanými jako nežádoucí účinky byly zvýšení ALT (40,7 %), zvýšení AST (31,5 %) a hypertriacylglycerolemie (25,2 %). V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF nebyla pozorována hypertriacylglycerolemie ani zvýšená hladina aspartátaminotransferázy stupně 3 nebo 4 dle CTCAE a ani zvýšená hladina alaninaminotransferázy nebo hypercholesterolemie stupně 4 dle CTCAE.

U 30,0 % pacientů bylo pozorováno ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinnou souvislost.

Pravá polycytemie

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly anémie a zvýšená hladina alaninaminotransferázy.

Hematologické nežádoucí účinky (jakéhokoli stupně dle CTCAE) zahrnovaly anemii (61,8 %), trombocytopenii (25,0 %) a neutropenii (5,3 %). Anemie a trombocytopenie stupně 3 nebo 4 dle CTCAE byly hlášené u 2,9 %, resp. 2,6 % pacientů.

Tři nejčastější nehematologické nežádoucí účinky byly zvýšení tělesné hmotnosti (20,3 %), závrat (19,4 %) a bolest hlavy (17,9 %).

Tři nejčastější nehematologické laboratorní abnormality (jakéhokoli stupně dle CTCAE) definované jako nežádoucí účinky byly zvýšená hladina alaninaminotransferázy (45,3 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (42,6 %) a hypercholesterolemie (34,7 %). Nebyl pozorován žádný případ zvýšené hladiny alaninaminotransferázy nebo hypercholesterolemie stupně 4 dle CTCAE, byl pozorován jeden případ zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy stupně 4 dle CTCAE.

U 19,4 % pacientů bylo pozorováno ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinnou souvislost.

Akutní GvHD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) byly trombocytopenie, anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH2 a pediatričtí pacienti ze studie REACH4) byly anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza, hypercholesterolemie a trombocytopenie.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) zahrnovaly trombocytopenii (85,2 %, resp. 55,1 %), anemii (75,0 %, resp. 70,8 %) a neutropenii (65,1 %, resp. 70,0 %). Anemie stupně 3 byla hlášena u 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 45,8 % pacientů u pediatrické souhrnné populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 31,3 %, resp. 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 14,6 %, resp. 22,4 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 17,9 %, resp. 20,6 % pacientů ve studii REACH2 a u 32,0 %, resp. 22,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly cytomegalovirová infekce (CMV) (32,3 %, resp. 31,4 %), sepse (25,4 %, resp. 9,8 %), infekce močových cest (17,9 %, resp. 9,8 %), hypertenze (13,4 %, resp. 17,6 %) a nauzea (16,4 %, resp. 3,9 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (54,9 %, resp. 63,3 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (52,3 %, resp. 50,0 %) a hypercholesterolemie (49,2 % resp. 61,2 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně zvýšení alaninaminotransferázy 3. stupně bylo hlášeno u 17,6 % pacientů ve studii REACH2 a 27,3 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 29,4 % pacientů ve studii REACH2 a u 21,6 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Chronická GvHD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) byly anemie, hypercholesterolemie a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH3 a

pediatrickí pacienti ze studie REACH5) byly neutropenie, hypercholesterolemie a zvýšená alaninaminotransferáza.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) zahrnovaly anemii (68,6 %, resp. 49,1 %), neutropenii (36,2 %, resp. 59,3 %) a trombocytopenii (34,4 %, resp. 35,2 %). Anemie 3. stupně byla hlášena u 14,8 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 9,5 %, resp. 6,7 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,3 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 5,9 %, resp. 10,7 % dospělých a dospívajících pacientů ve studii REACH3 a u 7,7 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypertenze (15,0 %, resp. 14,5 %) a bolest hlavy (10,2 %, resp. 18,2 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypercholesterolemie (52,3 %, resp. 54,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (52,2 %, resp. 45,5 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (43,1 %, resp. 50,9 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně laboratorní abnormality 3. stupně hlášené u souhrnné populace pediatrických pacientů zahrnovaly zvýšenou alaninaminotransferázu (14,9 %) a zvýšenou aspartátaminotransferázu (11,5 %).

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 18,1 % pacientů ve studii REACH3 a u 14,5 % pacientů v souhrnné pediatrické populaci.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost ruxolitinu u pacientů s MF byla hodnocena na základě dat z dlouhodobého sledování ze dvou klinických studií fáze 3 (COMFORT-I a COMFORT-II) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných k léčbě ruxolitinem (n=301) a pacientů, kteří užívali ruxolitinib po přechodu z ramen s kontrolní léčbou (n=156). Medián expozice, na kterém jsou založeny kategorie frekvencí nežádoucích účinků u pacientů s MF, byl 30,5 měsíce (rozmezí 0,3 až 68,1 měsíce).

Bezpečnost ruxolitinu u pacientů s PV byla hodnocena na základě dat z dlouhodobého sledování ze dvou klinických studií fáze 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných k léčbě ruxolitinem (n=184) a pacientů, kteří užívali ruxolitinib po přechodu z ramen s kontrolní léčbou (n=156). Medián expozice, na kterém jsou založeny kategorie frekvencí nežádoucích účinků u pacientů s PV, byl 41,7 měsíce (rozmezí 0,03 až 59,7 měsíce).

Bezpečnost ruxolitinu u pacientů s akutní GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH2 a ve studii fáze 2 REACH4. Studie REACH2 zahrnovala údaje od 201 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě ruxolitinem (n=152) a pacientů, kteří dostávali ruxolitinib po přechodu z nejlepší dostupné léčby (*best available therapy*, BAT) (n=49). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 8,9 týdne (rozmezí 0,3 až 66,1 týdně). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky (6 pacientů ve studii REACH2 a 45 pacientů ve studii REACH4) byl medián expozice 16,7 týdnů (rozmezí 1,1 až 48,9 týdnů).

Bezpečnost ruxolitinu u pacientů s chronickou GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH3 a ve studii fáze 2 REACH5. Studie REACH3 zahrnovala údaje od 226 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě ruxolitinem (n=165) a pacientů, kteří dostávali ruxolitinib po přechodu z BAT (n=61). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích

účinků, byl 41,4 týdne (rozmezí 0,7 až 127,3 týdne). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky (10 pacientů ve studii REACH3 a 45 pacientů ve studii REACH5) byl medián expozice 57,1 týdne (rozmezí 2,1 až 155,4 týdne).

V klinickém studijním programu byla závažnost nežádoucích účinků hodnocena podle klasifikace CTCAE, definující stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký a stupeň 4 = život ohrožující nebo způsobující invaliditu, stupeň 5=smrt.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u MF a PV (tabulka 6) a u akutní a chronické GvHD (tabulka 7) jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Frekvence přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je klasifikována podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 6 Kategorie frekvencí nežádoucích účinků hlášených ve studiích fáze 3 pro pacienty s MF a PV

Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence pro pacienty s MF	Kategorie frekvence pro pacienty s PV
Infekce a infestace		
Infekce močových cest ^d	Velmi časté	Velmi časté
Herpes zoster ^d	Velmi časté	Velmi časté
Pneumonie	Velmi časté	Časté
Sepse	Časté	Méně časté
Tuberkulóza	Méně časté	Není známo ^e
Reaktivace HBV	Není známo ^e	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému^{a,d}		
Anemie ^a		
stupně 4 dle CTCAE ^c ($< 6,5$ g/dl)	Velmi časté	Méně časté
stupně 3 dle CTCAE ^c ($< 8,0 - 6,5$ g/dl)	Velmi časté	Časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie ^a		
stupně 4 dle CTCAE ^c ($< 25\,000/\text{mm}^3$)	Časté	Méně časté
CTCAE ^c stupně 3 dle CTCAE ^c ($50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$)	Velmi časté	Časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie ^a		
stupně 4 dle CTCAE ^c ($< 500/\text{mm}^3$)	Časté	Méně časté

stupně 3 dle CTCAE ^c ($<1\,000 - 500/\text{mm}^3$)	Časté	Méně časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Časté
Pancytopenie ^{a,b}	Časté	Časté
Krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, hematomy a jiné typy krvácení)	Velmi časté	Velmi časté
Hematomy	Velmi časté	Velmi časté
Gastrointestinální krvácení	Velmi časté	Časté
Intrakraniální krvácení	Časté	Méně časté
Jiné typy krvácení (zahrnují epistaxi, krvácení po výkonu a hematurii)	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Hypercholesterolemie ^a jakéhokoli CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Hypertriacylglycerolemie ^a jakéhokoli CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému		
Závrať	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy		
Zvýšená hladina lipázy jakéhokoli CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté
Flatulence	Časté	Časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^a		
stupně 3 dle CTCAE ^c ($>5x - 20 \times \text{ULN}$)	Časté	Časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^a		
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy		
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté

a	Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou.
b	Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu <100 g/l, počet trombocytů <100x 10 ⁹ /l a počet neutrofilů <1,5x 10 ⁹ /l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení
c	Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků (CTCAE - <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) klasifikace verze 3.0; stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký, stupeň 4 = život ohrožující
d	Tyto nežádoucí účinky jsou diskutovány v textu.
e	Nežádoucí účinky získané ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Po ukončení léčby se mohou u pacientů s MF znovu objevit příznaky MF jako je únava, bolest kostí, horečka, pruritus, noční pocení, symptomatická splenomegalie a snížení tělesné hmotnosti. Celkové symptomatické skóre pro příznaky MF se v klinických studiích s MF vrátilo k výchozí hodnotě během 7 dnů po vysazení léčby (viz bod 4.4).

Tabulka 7 Kategorie frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s GvHD

	Akutní GvHD (REACH2)	Akutní GvHD (Souhrnná pediatrická populace)	Chronická GvHD (REACH3)	Chronická GvHD (Souhrnná pediatrická populace)
Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence
Infekce a infestace				
CMV infekce	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
CTCAE ³ stupně ≥3	Velmi časté	Časté	Časté	N/A ⁵
Sepse	Velmi časté	Časté	- ⁶	- ⁶
CTCAE stupně ≥3 ⁴	Velmi časté	Časté	- ⁶	- ⁶
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	Časté	Časté	Časté	Časté
BK virová infekce	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	- ⁶	- ⁶	Méně časté	N/A ⁵
Poruchy krve a lymfatického systému				
Trombocytopenie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Anemie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Pancytopenie ^{1,2}	Velmi časté	Velmi časté	- ⁶	- ⁶
Poruchy metabolismu a výživy				
Hypercholesterolemie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	N/A ⁵	Časté	Časté

CTCAE stupně 4	Časté	N/A ⁵	Méně časté	Časté
Zvýšení tělesné hmotnosti	-6	-6	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	-6	-6	N/A ⁵	Časté
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy	Časté	Časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně ≥3	Méně časté	N/A ⁵	Časté	Časté
Cévní poruchy				
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně ≥3	Časté	Velmi časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy				
Zvýšená hladina lipázy ¹	-6	-6	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	-6	-6	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	-6	-6	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina amylázy ¹	-6	-6	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	-6	-6	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	-6	-6	Časté	N/A ⁵
Nauzea	Velmi časté	Časté	-6	-6
CTCAE stupně ≥3	Méně časté	N/A ⁵	-6	-6
Zácpa	-6	-6	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	-6	-6	N/A ⁵	N/A ⁵
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	Časté	N/A ⁵	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	Časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	N/A ⁵	N/A ⁵	Méně časté	N/A ⁵
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi ¹	-6	-6	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	-6	-6	Časté	N/A ⁵
CTCAE stupně 4	-6	-6	Časté	N/A ⁵
Poruchy ledvin a močových cest				
Zvýšení kreatininu v krvi ¹	-6	-6	Velmi časté	Časté
CTCAE stupně 3	-6	-6	Časté	N/A ⁵
CTCAE stupně 4	-6	-6	N/A ⁵	N/A ⁵

1	Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou.
2	Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu <100 g/l, počet trombocytů <100x 10 ⁹ /l a počet neutrofilů <1,5x 10 ⁹ /l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení.
3	CTCAE verze 4.03.
4	Sepse stupně ≥3 zahrnuje 20 (10 %) příhod stupně 5 ve studii REACH2. V souhrnné pediatrické populaci nebyly žádné příhody stupně 5.
5	Neuplatňuje se: nebyly hlášeny žádné případy
6	„-“: v této indikaci nezjištěný nežádoucí účinek

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anemie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku první anemie stupně 2 dle CTCAE nebo závažnější 1,5 měsíce. U jednoho pacienta (0,3 %) byla kvůli anemii ukončena léčba.

U pacientů užívajících ruxolitinib klesla průměrná hladina hemoglobinu o přibližně 10 g/l oproti vstupní hodnotě s minimem po 8 až 12 týdnech léčby. Poté došlo k opětovnému vzestupu a nastavení nového ustáleného stavu s hodnotou hemoglobinu přibližně o 5 g/l nižší vůči vstupní hodnotě. Tento průběh byl pozorován u pacientů bez ohledu na použití transfuzní léčby.

V randomizované, placebem kontrolované studii COMFORT-I dostalo v průběhu randomizované léčby 60,6 % pacientů s MF léčených ruxolitinibem a 37,7 % pacientů s MF léčených placebem transfuzi erytrocytů. Ve studii COMFORT-II dostalo transfuzi erytrocytů 53,4 % pacientů ve skupině léčené ruxolitinibem a 41,1 % pacientů ve skupině dostávající nejlepší dostupnou léčbu.

V randomizační periodě pivotních studií se anemie vyskytovala méně často u pacientů s PV než u pacientů s MF (40,8 % oproti 82,4 %). V populaci s PV byly hlášené nežádoucí účinky stupně 3 a 4 dle CTCAE u 2,7 % pacientů, zatímco u pacientů s MF byla četnost 42,56 %.

V klinických studiích fáze 3 akutní (REACH2) a chronické (REACH3) GvHD byla anémie (všech stupňů) hlášena u 75,0 %, resp. 68,6 % pacientů, anémie stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 47,7 %, resp. 14,8 % pacientů. U pediatrických pacientů s akutní a chronickou GvHD byla anémie (všech stupňů) hlášena u 70,8 %, resp. 49,1 % pacientů, anémie stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 45,8 %, resp. 17,0 % pacientů.

Trombocytopenie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku trombocytopenie stupně 3 nebo 4 přibližně osm týdnů. Trombocytopenie byla obvykle po snížení dávky nebo přerušení léčby reverzibilní. Medián doby do obnovení počtu trombocytů nad 50 000/mm³ byl 14 dní. Během randomizované periody byla podána transfuze trombocytů 4,7 % pacientů, kteří dostávali ruxolitinib, a 4,0 % pacientů dostávajícím kontrolní léčbu. Léčbu bylo pro trombocytopenii nutno ukončit u 0,7 % pacientů užívajících ruxolitinib a u 0,9 % pacientů dostávajících kontrolní léčbu. Pacienti s počtem trombocytů 100 000/mm³ až 200 000/mm³ před zahájením léčby ruxolitinibem měli častěji trombocytopenii stupně 3 nebo 4 v porovnání s pacienty se vstupním počtem trombocytů >200 000/mm³ (64,2 % oproti 38,5 %).

V randomizačních periodách pivotních studií byl podíl pacientů s trombocytopenií nižší u pacientů s PV (16,8 %) oproti pacientům s MF (69,8 %). Četnost závažné (tj. stupeň 3 a 4 dle CTCAE) trombocytopenie byla nižší u pacientů s PV (2,7 %) než u pacientů s MF (11,6 %).

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla trombocytopenie 3. a 4. stupně pozorována u

31,3 % resp. 47,7 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byla trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (5,9 %, resp. 10,7 %) než u akutní GvHD. Frekvence trombocytopenie 3. stupně (14,6 %) a 4. stupně (22,4 %) u pediatrických pacientů s akutní GvHD byla nižší než ve studii REACH2. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byla trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (7,7 %, resp. 11,1 %) než u pediatrických pacientů s akutní GvHD.

Neutropenie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku neutropenie stupně 3 nebo 4 dvanáct týdnů. Během randomizované periody bylo zaznamenáno přerušení léčby nebo snížení dávky pro neutropenii u 1,0 % pacientů a 0,3 % pacientů muselo kvůli neutropenii léčbu ukončit.

V randomizační periodě klinické studie fáze 3 u pacientů s PV byla neutropenie hlášena u 1,6 % pacientů užívajících ruxolitinib oproti 7 % pacientů v kontrolní skupině. V rameni s ruxolitinibem došlo u jednoho pacienta k rozvoji neutropenie stupně 4 dle CTCAE. Dlouhodobé sledování pacientů užívajících ruxolitinib prokázalo neutropenii stupně 4 dle CTCAE u dvou pacientů.

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla neutropenie 3. a 4. stupně pozorována u 17,9 % resp. 20,6 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byla neutropenie 3. a 4. stupně nižší (9,5 % a 6,7 %) než u akutní GvHD. U pediatrických pacientů byla frekvence neutropenie 3. a 4. stupně 32,0 %, resp. 22,0 % u akutní GvHD, a 17,3 %, resp. 11,1 % u chronické GvHD.

Krvácení

V pivotních klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byly krvácivé komplikace (zahrnující intrakraniální krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematomy a jiné typy krvácení) zaznamenány u 32,6 % pacientů užívajících ruxolitinib a u 23,2 % pacientů užívajících kontrolní léčby (placebo nebo nejlepší dostupnou léčbu). Výskyt příhod krvácení stupně 3 až 4 byl stejný u pacientů léčených ruxolitinibem s pacienty léčenými kontrolními léčbami (4,7 % oproti 3,1 %). U většiny pacientů s krvácivými komplikacemi hlášenými během léčby byly hlášeny hematomy (65,3 %). Hematomy byly častěji zaznamenány u pacientů léčených ruxolitinibem v porovnání s referenčními léčbami (21,3 % oproti 11,6 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 1 % pacientů léčených ruxolitinibem a u 0,9 % léčených kontrolními léčbami. Gastrointestinální krvácení bylo hlášeno u 5,0 % pacientů léčených ruxolitinibem oproti 3,1 % pacientů léčených kontrolními léčbami. Jiné typy krvácivých komplikací (zahrnující případy jako je epistaxe, krvácení po výkonu a hematurie) byly hlášeny u 13,3 % pacientů léčených ruxolitinibem a u 10,3 % pacientů léčených kontrolní léčbou.

Během dlouhodobého sledování klinických studií fáze 3 u pacientů s MF se kumulativní frekvence krvácivých příhod zvyšovala úměrně délce doby sledování. Nejčastěji hlášenými typy krvácení byly hematomy (33,3 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 1,3 % a krvácení do gastrointestinálního traktu u 10,1 % pacientů.

V komparativních klinických studiích fáze 3 u pacientů s PV byly krvácivé příhody (zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, hematomy a jiné typy krvácení) hlášeny u 16,8 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 15,3 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 12,0 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2. Hematomy byly hlášeny u 10,3 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 8,1 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 2,7 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2. U pacientů léčených ruxolitinibem nebyl hlášen ani jeden případ intrakraniálního nebo gastrointestinálního krvácení. Jeden pacient léčený ruxolitinibem měl krvácivou příhodu stupně 3 (krvácení po výkonu); krvácení stupně 4 nebylo hlášeno. Ostatní krvácivé příhody (zahrnující případy jako epistaxi, krvácení po výkonu, krvácení dásní) byly hlášeny u 8,7 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 6,3 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 6,7 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2.

Během dlouhodobého sledování klinických studií fáze 3 u pacientů s PV se kumulativní frekvence krvácivých příhod zvyšovala úměrně délce doby sledování. Nejčastěji hlášenými typy krvácení byly hematomy (17,4 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 0,3 % a krvácení do gastrointestinálního traktu u 3,5 % pacientů.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly krvácivé příhody hlášeny u 25,0 % pacientů v rameni s ruxolitiniibem a u 22,0 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: hematomy (5,9 % v rameni s ruxolitiniibem vs. 6,7 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (9,2 % vs. 6,7 %) a jiné krvácivé příhody (13,2 % vs. 10,7 %). Příhody intrakraniálního krvácení byly hlášeny u 0,7 % pacientů v rameni s BAT a u žádného pacienta v rameni s ruxolitiniibem. U pediatrických pacientů byla frekvence krvácivých příhod 23,5 %. Příhody hlášené u ≥ 5 % pacientů byly hemoragická cystitida a epistaxe (po 5,9 %). U pediatrických pacientů nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly krvácivé příhody hlášeny u 11,5 % pacientů v rameni s ruxolitiniibem a 14,6 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: hematomy (4,2 % v rameni s ruxolitiniibem vs. 2,5 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (1,2 % vs. 3,2 %) a jiné krvácivé příhody (6,7 % vs. 10,1 %). U pediatrických pacientů byla frekvence krvácivých příhod 9,1 %. Hlášenými příhodami byly epistaxe, hematochezie, hematom, krvácení po výkonu a kožní krvácení (po 1,8 %). U pacientů s chronickou GvHD nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Infekce

V pivotních studiích fáze 3 u pacientů s MF byly hlášeny infekce močových cest stupně 3 nebo 4 u 1,0 % pacientů, herpes zoster u 4,3 % a tuberkulóza u 1,0 % pacientů. V klinických studiích fáze 3 byla hlášena sepse u 3,0 % pacientů. Prodloužené sledování pacientů léčených ruxolitiniibem neprokázalo žádné trendy ke zvýšení výskytu sepse v čase.

V randomizační periodě klinické studie fáze 3 u pacientů s PV byl hlášen jeden případ (0,5 %) infekce močových cest stupně 3 dle CTCAE, infekce močových cest stupně 4 dle CTCAE nebyla hlášena. Výskyt herpes zoster byl obdobný u pacientů s PV (4,3 %) a u pacientů s MF (4,0 %). U pacientů s PV se objevilo jedno hlášení postherpetické neuralgie stupně 3 dle CTCAE. Pneumonie byla hlášena u 0,5 % pacientů užívajících ruxolitiniib oproti 1,6 % pacientů v kontrolní skupině. U žádného pacienta v rameni s ruxolitiniibem nebyla hlášena sepse nebo tuberkulóza.

Během dlouhodobého sledování klinických studií fáze 3 u pacientů s PV byly často hlášenými infekcemi infekce močových cest (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) a pneumonie (7,1 %). Sepse byla hlášena u 0,6 % pacientů. U žádného pacienta nebyla během dlouhodobého sledování hlášena tuberkulóza.

Ve studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) během *srovnávacího období* byly hlášeny infekce močových cest u 9,9 % (stupeň ≥ 3 ; 3,3 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 10,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 28,3 % (stupeň ≥ 3 ; 9,3 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 24,0 % (stupeň ≥ 3 ; 10,0 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 12,5 % (stupeň ≥ 3 ; 11,1 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 8,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v rameni s BAT. BK virová infekce byla hlášena pouze v rameni s ruxolitiniibem u 3 pacientů, jedna příhoda byla 3. stupně. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitiniibem byly hlášeny infekce močových cest u 17,9 % (stupeň ≥ 3 ; 6,5 %) a CMV infekce u 32,3 % (stupeň ≥ 3 ; 11,4 %) pacientů. CMV infekce s postižením orgánů byla pozorována u velmi malého počtu pacientů; CMV kolitida, CMV enteritida a CMV gastrointestinální infekce jakéhokoli stupně byly hlášeny u čtyř, dvou, resp. jednoho pacienta. Příhody sepse včetně septického šoku jakéhokoli stupně byly hlášeny u 25,4 % (stupeň ≥ 3 ; 21,9 %) pacientů. Infekce močových cest a sepse byly hlášeny s nižší frekvencí u pediatrických pacientů s akutní GvHD (9,8 % každý) ve srovnání s

dospělými a dospívajícími pacienty. CMV infekce byly hlášeny u 31,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3; 5,9 %).

Ve studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) během *srovnávacího období* byly infekce močových cest hlášeny u 8,5 % (stupeň ≥ 3 ; 1,2 %) pacientů v rameni s ruxolitinem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) v rameni s BAT. BK virová infekce byla hlášena u 5,5 % (stupeň ≥ 3 ; 0,6 %) pacientů v rameni s ruxolitinem ve srovnání s 1,3 % v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 9,1 % (stupeň ≥ 3 ; 1,8 %) pacientů v rameni s ruxolitinem ve srovnání s 10,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,9 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 2,4 % (stupeň ≥ 3 ; 2,4 %) pacientů v rameni s ruxolitinem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 5,7 %) v rameni s BAT. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinem byly hlášeny infekce močových cest a BK virové infekce u 9,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) resp. 4,9 % (stupeň ≥ 3 ; 0,4 %) pacientů. CMV infekce a sepse byly hlášeny u 8,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) resp. 3,5 % (stupeň ≥ 3 ; 3,5 %) pacientů. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byly infekce močových cest hlášeny u 5,5 % (stupeň 3, 1,8 %) pacientů a infekce BK virem byla hlášena u 1,8 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů. CMV infekce se vyskytly u 7,3 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů.

Zvýšená hladina lipázy

V randomizační periodě klinické studie RESPONSE došlo k většímu zvýšení hladin lipázy v rameni s ruxolitinem oproti rameni s kontrolní léčbou, zejména pak vlivem rozdílů mezi zvýšením stupně 1 (18,2 % oproti 8,1 %). Zvýšení na stupeň ≥ 2 bylo mezi léčebnými rameny podobné. Ve studii RESPONSE 2 byla frekvence srovnatelná v rameni s ruxolitinem i v rameni s kontrolní léčbou (10,8 % oproti 8 %). Během dlouhodobého sledování klinických studií PV fáze 3 hlásilo 7,4 % pacientů zvýšení hladin lipázy 3. stupně a 0,9 % pacientů 4. stupně. U těchto pacientů nebyly hlášeny žádné současné známky a příznaky pankreatitidy se zvýšenou hladinou lipázy.

Ve studiích fáze 3 u pacientů s MF byla zvýšená hladina lipázy hlášena ve studii COMFORT I u 18,7 % v rameni s ruxolitinem oproti 16,6 % v rameni s kontrolní léčbou, a ve studii COMFORT II u 19,3 % v rameni s ruxolitinem oproti 14,0 % v rameni s kontrolní léčbou. U pacientů se zvýšenou hladinou lipázy nebyly hlášeny žádné současné známky a příznaky pankreatitidy.

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 19,7 % pacientů v rameni s ruxolitinem ve srovnání s 12,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (3,1 % vs. 5,1 %) a stupně 4 (0 % vs. 0,8 %) bylo podobné. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinem byly zvýšené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 32,2 % pacientů; stupně 3 a 4 byly hlášeny u 8,7 % resp. 2,2 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny u 20,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3 a 4: 8,5 %, resp. 4,1 %).

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 32,1 % pacientů v rameni s ruxolitinem ve srovnání s 23,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (10,6 % vs. 6,2 %) a stupně 4 (0,6 % vs. 0 %) bylo podobné. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinem byly zvýšené hodnoty lipázy hlášeny u 35,9 % pacientů; stupně 3 a 4 byly pozorovány u 9,5 % resp. 0,4 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny s nižší frekvencí (20,4 %, stupeň 3 a 4: 3,8 %, resp. 1,9 %) u pediatrických pacientů.

Zvýšený systolický krevní tlak

V pivotních klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF bylo u 31,5 % pacientů během alespoň jedné návštěvy v porovnání s 19,5 % pacientů léčených kontrolní léčbou zjištěno zvýšení systolického krevního tlaku o 20 mmHg nebo více oproti výchozímu stavu. Ve studii COMFORT-I (pacienti s MF) bylo průměrné zvýšení systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu o 0 až 2 mmHg u ruxolitinu v porovnání s poklesem o 2 až 5 mmHg v rameni s placebem. Ve studii COMFORT-II vykazovaly průměrné hodnoty u pacientů s MF léčených ruxolitinem v porovnání s pacienty s MF léčenými kontrolní léčbou malé rozdíly.

V randomizační periodě pivotní studie u pacientů s PV se průměrný systolický krevní tlak zvýšil o 0,65 mmHg u ruxolitinibu v porovnání s poklesem o 2 mmHg u ramene s BAT.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrickí pacienti

Z hlediska bezpečnosti bylo analyzováno celkem 106 pacientů ve věku 2 až <18 let s GvHD: 51 pacientů (45 pacientů ve studii REACH4 a 6 pacientů ve studii REACH2) ve studiích s akutní GvHD a 55 pacientů (45 pacientů ve studii REACH5 a 10 pacientů ve studii REACH3) ve studiích s chronickou GvHD. Bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů léčených ruxolitinibem byl podobný jako u dospělých pacientů.

Starší pacienti

Bezpečnost byla analyzována celkem u 29 pacientů ve studii REACH2 a u 25 pacientů ve studii REACH3 ve věku >65 let léčených ruxolitinibem. Celkově nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní problémy a bezpečnostní profil u pacientů starších 65 let je obecně v souladu s bezpečnostním profilem pacientů ve věku 18 až 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Není známo žádné antidotum pro předávkování ruxolitinibem. Jednorázové podání až 200 mg ruxolitinibu bylo poměrně dobře snášeno. Opakované podání vyšších než doporučených dávek je spojeno s vyšším výskytem myelosuprese, zahrnující leukopenii, anemii a trombocytopenii. V těchto případech má být podávána vhodná podpurná léčba.

Nepředpokládá se, že by hemodialýza zvyšovala vylučování ruxolitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EJ01

Mechanismus účinku

Ruxolitinib je selektivní inhibitor Janusových kináz (JAK) JAK1 a JAK2 (hodnoty IC_{50} jsou pro enzym JAK1 3,3 nM a pro JAK2 2,8 nM). Tyto kinázy jsou zapojeny do signalizace mnoha cytokinů a růstových faktorů s významnou úlohou při hematopoéze a imunitních funkcích.

MF a PV jsou myeloproliferativní neoplastická onemocnění, u kterých byla popsána abnormální regulace signalizace zprostředkované JAK1 a JAK2. Předpokládá se, že příčinou poruchy regulace jsou vysoké hladiny cirkulujících cytokinů, které aktivují signální dráhu JAK-STAT, mutace zvyšující funkci enzymů jako je JAK2V617F a potlačení negativních regulačních mechanismů. U pacientů s MF nacházíme změnu regulace zprostředkované JAK bez ohledu na přítomnost mutace JAK2V617F. Aktivační mutace v JAK2 (V617F nebo exon 12) jsou zjištěny u >95 % pacientů s PV.

Ruxolitinib inhibuje signální dráhu JAK-STAT a buněčnou proliferaci u buněčných modelů hematologických malignit závislých na cytokinech, stejně jako u na cytokinech nezávislého modelu využívajícího Ba/F3 buňky exprimující JAK2V617F mutovaný protein s hodnotou IC_{50} v rozmezí 80 až 320 nM.

Signální dráhy JAK-STAT hrají roli v regulaci vývoje, proliferace a aktivace několika typů imunitních buněk důležitých pro patogenezi GvHD.

Farmakodynamické účinky

Ruxolitinib inhibuje cytokiny indukovanou fosforylaci STAT3 v plné krvi zdravých dobrovolníků i pacientů s MF a pacientů s PV. U zdravých dobrovolníků i pacientů s MF vedlo podávání ruxolitinibu k maximální inhibici fosforylace STAT3 za 2 hodiny po podání s návratem k téměř výchozím hodnotám do 8 hodin po podání, což ukazuje na to, že nedochází ke kumulaci mateřské látky ani aktivních metabolitů.

U pacientů s MF došlo při léčbě ruxolitinibem k poklesu zvýšených zánětlivých markerů spojených s nespecifickými příznaky onemocnění jako je TNF α , IL-6 a CRP. Pacienti s MF se v průběhu času nestávali refrakterní k farmakodynamickým účinkům ruxolitinibu. Také pacienti s PV vykazovali obdobné zvýšení zánětlivých markerů ve výchozím stavu a tyto markery klesaly po léčbě ruxolitinibem.

Ve studiích intervalu QT u zdravých dobrovolníků nebylo zaznamenáno prodloužení intervalu QT/QTc po jednorázovém podání dávky ruxolitinibu vyšší než terapeutické (až 200 mg), což ukazuje na to, že ruxolitinib nemá vliv na srdeční repolarizaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Myelofibróza

U pacientů s MF (primární MF, postpolycytemická MF nebo MF po esenciální trombocytemii) byly provedeny dvě randomizované studie fáze 3 (COMFORT-I a COMFORT-II). V obou studiích měli pacienti hmatnou splenomegalii alespoň 5 cm pod žeberním obloukem a byli klasifikováni podle kritérií *International Working Group* (IWG) do kategorií středního rizika 2 nebo vysokého rizika. Počáteční dávka ruxolitinibu byla určena podle počtu trombocytů. Pacienti s počtem trombocytů $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ nebyli způsobilí k zařazení do studií COMFORT, ale 69 pacientů s počtem trombocytů $\geq 50\,000$ a $< 100\,000/\text{mm}^3$ bylo zařazeno do studie EXPAND, otevřené studie fáze Ib zaměřené na zjištění hodnoty dávky u pacientů s MF (primární MF, post-PV MF nebo MF po esenciální trombocytemii).

COMFORT-I byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zahrnující 309 pacientů, kteří byli refrakterní, nebo nebyli vhodnými kandidáty pro dostupnou léčbu. Primární cílový parametr účinnosti byl podíl nemocných, kteří dosáhnou ve 24. týdnu alespoň 35% zmenšení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě měřeného pomocí magnetické rezonance (MRI) nebo počítačové tomografie (CT).

Sekundárními cílovými parametry bylo trvání udržení alespoň 35% redukce objemu sleziny proti výchozí hodnotě, podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli alespoň 50% snížení celkového symptomatického skóre, změna celkového symptomatického skóre od výchozího stavu do 24. týdne hodnocená pomocí modifikovaného formuláře MFSAF (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) (verze 2.0, elektronický deník), a celkové přežití.

COMFORT-II byla otevřená, randomizovaná studie zahrnující 219 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě ruxolitinibem oproti nejlepší dostupné léčbě. Ve skupině s nejlepší dostupnou léčbou dostávalo 47 % pacientů hydroxykarbamid a 16 % pacientů glukokortikoidy. Primární cílový parametr účinnosti léčby byl podíl nemocných, kteří dosáhnou ve 48. týdnu alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě měřeného pomocí MRI nebo CT.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů, kteří dosáhnou ve 24. týdnu alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě, a dobu trvání alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě.

Ve studiích COMFORT-I a COMFORT-II byly vstupní demografické parametry a charakteristiky onemocnění srovnatelné u obou léčených skupin.

Tabulka 8 Podíl pacientů (%) s $\geq 35\%$ snížením objemu sleziny oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu ve studii COMFORT-I a ve 48. týdnu ve studii COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (n=155)	Placebo (n=153)	Ruxolitinib (n=144)	Nejlepší dostupná léčba (n=72)
Časový bod	24. týden		48. týden	
Počet (%) pacientů s redukcí objemu sleziny o $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% interval spolehlivosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-hodnota	<0,0001		<0,0001	

Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ruxolitinibem dosáhl alespoň 35% snížení objemu sleziny (tabulka 8) oproti výchozí hodnotě, a to bez ohledu na přítomnost mutace JAK2V617F (tabulka 9) nebo podtypu onemocnění (primární MF, postpolycytemická MF nebo MF po esenciální trombocytemii).

Tabulka 9 Podíl pacientů (%) s $\geq 35\%$ snížením objemu sleziny oproti výchozí hodnotě dle mutačního stavu JAK (hodnocení bezpečnosti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Nejlepší dostupná léčba	
JAK mutační stav	Pozitivní (n=113)n (%)	Negativní (n=40)n (%)	Pozitivní (n=121) n (%)	Negativní (n=27)n (%)	Pozitivní (n=110)n (%)	Negativní (n=35)n (%)	Pozitivní (n=49)n (%)	Negativní (n=20)n (%)

Počet (%) pacientů s redukcí objemu sleziny o ≥35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Časový bod	Po 24 týdnech				Po 48 týdnech			

Pravděpodobnost zachování odpovědi sleziny (≥35% snížení) na ruxolitinib po dobu nejméně 24 týdnů byla 89 % ve studii COMFORT-I a 87 % ve studii COMFORT-II; 52 % udrželo odpověď sleziny po dobu nejméně 48 týdnů ve studii COMFORT-II.

Ve studii COMFORT-I dosáhlo 45,9 % subjektů ve skupině s ruxolitinibem ≥50% zlepšení celkového symptomatického skóre od výchozího stavu ve 24. týdnu (vyhodnocovaného pomocí MFSAF deníku v2.0) v porovnání s 5,3 % pacientů ve skupině s placebem ($p < 0,0001$ za pomoci chí-kvadrát testu). Průměrná změna celkového zdravotního stavu ve 24. týdnu měřená pomocí dotazníku EORTC QLQ C30 byla +12,3 u ruxolitinibu a -3,4 u placeba ($p < 0,0001$).

Ve studii COMFORT-I byl při mediánu sledování 34,3 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 27,1 % oproti 35,1 % u pacientů randomizovaných do ramene s placebem; HR 0,687; 95% CI 0,459; 1,029; $p = 0,0668$.

Ve studii COMFORT-I byl při mediánu sledování 61,7 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 44,5 % (69 ze 155 pacientů) oproti 53,2 % (82 ze 154 pacientů) u pacientů randomizovaných do ramene s placebem. Riziko úmrtí se snížilo o 31 % v rameni s ruxolitinibem oproti rameni s placebem (HR 0,69; 95% CI 0,50; 0,96; $p = 0,025$).

Ve studii COMFORT-II byl při mediánu sledování 34,7 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 19,9 % oproti 30,1 % u pacientů randomizovaných k nejlepší dostupné léčbě (BAT); HR 0,48; 95% CI 0,28; 0,85; $p = 0,009$. V obou studiích byly nižší výskyty úmrtí zjištěné v rameni s ruxolitinibem ovlivněny především výsledky získanými od pacientů z podskupin po pravé polycytemii a po esenciální trombocytemii.

Ve studii COMFORT-II byl při mediánu sledování 55,9 měsíců výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 40,4 % (59 ze 146 pacientů) oproti 47,9 % (35 ze 73 pacientů) u pacientů randomizovaných k nejlepší dostupné léčbě (BAT). Riziko úmrtí se snížilo o 33 % v rameni s ruxolitinibem oproti rameni s BAT (HR 0,67; 95% CI 0,44; 1,02; $p = 0,062$).

Pravá polycytemie

Randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3 (RESPONSE) byla provedena u 222 pacientů s PV, kteří byli rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem definované podle publikovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny evropské leukemické sítě (*European LeukemiaNet* - ELN) nebo tuto léčbu netolerovali. Celkem 110 pacientů bylo randomizovaných do ramene s ruxolitinibem a 112 pacientů do ramene s nejlepší dostupnou léčbou. Počáteční dávka ruxolitinibu byla 10 mg dvakrát denně. Poté byly u pacientů dávky individuálně upraveny na základě tolerance a účinnosti s maximální dávkou 25 mg dvakrát denně. Nejlepší dostupná léčba byla vybraná zkoušejícím individuálně pro každého pacienta a zahrnovala hydroxykarbamid (59,5 %), interferon/pegylovaný interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) a pozorování (15,3 %).

Výchozí demografické parametry a charakteristiky onemocnění byly v obou ramenech léčby srovnatelné. Medián věku byl 60 let (rozmezí 33 až 90 let). Pacienti v rameni s ruxolitinibem měli medián doby od diagnózy PV 8,2 roku a dříve užívali hydroxykarbamid s mediánem trvání léčby přibližně 3 roky. Většina pacientů (>80 %) měla provedeny nejméně dvě flebotomie v posledních 24

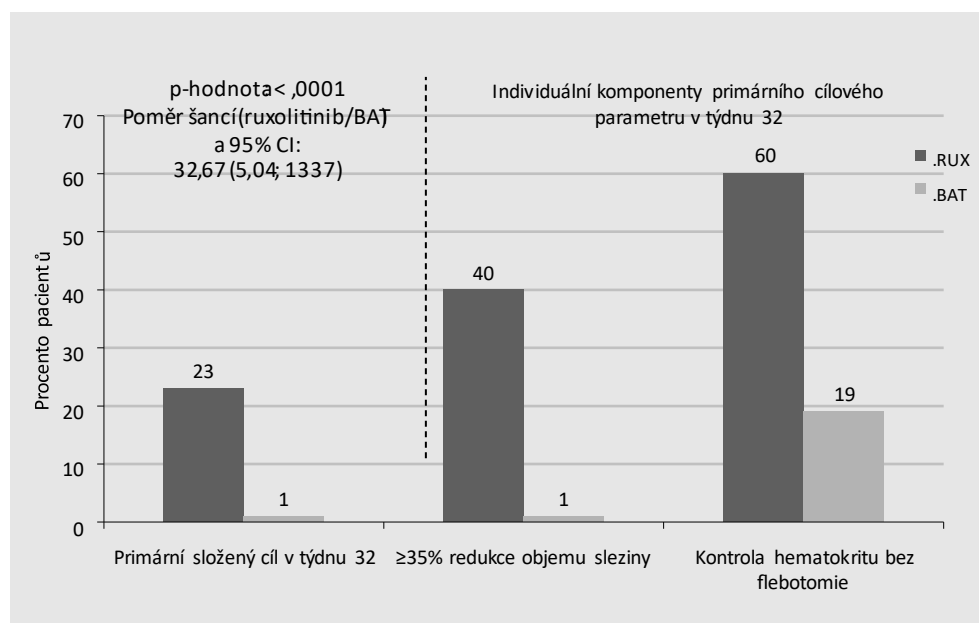
týdnech před zařazením do studie. Komparativní data týkající se dlouhodobého přežití a výskytu komplikací onemocnění chybí.

Primárním složeným cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli jak nevhodnosti k flebotomii (kontrolu HCT), tak i $\geq 35\%$ zmenšení objemu sleziny od výchozího stavu do 32. týdne. Kritérium vhodnosti k provedení flebotomie bylo definováno jako potvrzený HCT $>45\%$, tj. minimálně o 3 procentní body vyšší oproti HCT stanovenému ve výchozím stavu, nebo potvrzený HCT $>48\%$, dle toho, která hodnota je nižší. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů s dosaženým primárním cílovým parametrem a bez progresu ve 48. týdnu, stejně jako podíl pacientů s dosaženou kompletní hematologickou remisí ve 32. týdnu.

Studie dosáhla svého primárního cíle a vyšší podíl pacientů ve skupině s ruxolitinibem dosáhl primárního složeného cílového parametru a každé z jeho individuálních komponent. Výrazně vyšší počet pacientů léčených ruxolitinibem (23 %) dosáhl primární odpovědi ($p<0,0001$) v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou (0,9 %). Kontroly hematokritu bylo dosaženo u 60 % pacientů v rameni s ruxolitinibem v porovnání s 18,8 % v rameni s nejlepší dostupnou léčbou a $\geq 35\%$ snížení objemu sleziny bylo dosaženo u 40 % pacientů v rameni s ruxolitinibem v porovnání s 0,9 % v rameni s nejlepší dostupnou léčbou (obrázek 1).

Také bylo dosaženo obou klíčových sekundárních cílových parametrů. Podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické remise, byl 23,6 % u ruxolitinibu v porovnání s 8,0 % u nejlepší dostupné léčby ($p=0,0013$), a podíl pacientů, kteří dosáhli trvalé primární odpovědi ve 48. týdnu, byl 20 % u ruxolitinibu a 0,9 % u nejlepší dostupné léčby ($p<0,0001$).

Obrázek 1 Pacienti, kteří dosáhli primárního cílového parametru a komponent primárního cílového parametru ve 32. týdnu



Symptomatická zátěž byla vyhodnocena pomocí elektronického patientského deníku MPN-SAF celkového symptomatického skóre (TSS), který se skládá ze 14 otázek. Ve 32. týdnu dosáhlo 49 % a 64 % pacientů léčených ruxolitinibem $\geq 50\%$ snížení TSS-14, resp. TSS-5 v porovnání s pouze 5 % a 11 % pacientů na nejlepší dostupné léčbě.

Vnímání přínosu léčby bylo stanoveno pomocí dotazníku *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Celkem 66 % pacientů léčených ruxolitinibem hlásilo zlepšení již čtyři týdny po zahájení

lčby oproti 19 % lčených nejlepší dostupnou lčbou. Zlepšení vnímání prínosu lčby bylo vyší také u pacientů lčených ruxolitinibem ve 32. týdnu (78 % oproti 33 %).

Další analýzy provedené ve studii RESPONSE k posouzení trvalosti odpovědi byly provedeny v týdnu 80 a v týdnu 256 po randomizaci. Z 25 pacientů, kteří dosáhli primární odpovědi v týdnu 32, 3 pacienti progredovali do týdne 80 a 6 pacientů do týdne 256. Pravděpodobnost udržení primární odpovědi od týdne 32 do týdne 80 a do týdne 256 byla 92 %, resp. 74 % (viz tabulka 10).

Tabulka 10 Trvání primární odpovědi ve studii RESPONSE

	Týden 32	Týden 80	Týden 256
Primární odpověď dosažena v týdnu 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Pacienti, kteří udrželi primární odpověď	n/a	22/25	19/25
Pravděpodobnost udržení primární odpovědi	n/a	92 %	74 %
* Na základě kritérií složeného cílového parametru primární odpovědi: absence způsobivosti flebotomie (kontrola HCT) a snížení objemu sleziny o ≥ 35 % oproti výchozímu stavu. n/a: neuplatňuje se			

Druhá randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3b (RESPONSE 2) byla provedena u 149 pacientů s PV, kteří byli rezistentní k lčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerovali, ale bez hmatatelné splenomegalie. Primární cílový parametr, definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli kontroly HCT (nevhodnost k flebotomii), byl ve 28. týdnu splněn (62,2 % v rameni s ruxolitinibem oproti 18,7 % v rameni s BAT). Klíčový sekundární cílový parametr, definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické remise, byl ve 28. týdnu také splněn (23,0 % v rameni s ruxolitinibem oproti 5,3 % v rameni s BAT).

Reakce štěpu proti hostiteli

Dvě randomizované, otevřené, multicentrické studie fáze 3 hodnotily ruxolitinib u pacientů ve věku 12 let a starších s akutní GvHD (REACH2) a chronickou GvHD (REACH3) po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (alloSCT) a nedostatečné odpovědi na lčbu kortikosteroidy a/nebo jinou systémovou lčbu. Počáteční dávka ruxolitinibu byla 10 mg dvakrát denně.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH2 bylo 309 pacientů s akutní GvHD stupně II až IV refrakterní na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání ruxolitinibu nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti akutní GvHD v době randomizace. Refrakternost vůči kortikosteroidům byla stanovena, když pacienti měli progresi po alespoň 3 dnech, nedosáhli odpovědi po 7 dnech nebo selhalo snižování dávky kortikosteroidů.

BAT byla vybrána zkoušejícím u každého jednotlivého pacienta a zahrnovala antithymocytární globulin (ATG), mimotělní fotoferézu (ECP), mezenchymální stromální buňky (MSC), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), etanercept nebo infliximab.

Navíc k léčbě ruxolitinihem nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Ruxolitinih byl přidán k pokračujícímu užívání kortikosteroidů a/nebo inhibitorů kalcineurinu (CNI), jako je cyklosporin nebo takrolimus, a/nebo topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a CNI kvůli akutní GvHD, byli způsobilí k zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno pokračovat v předchozím systémovém léčivém přípravku kvůli akutní GvHD pouze tehdy, pokud byl použit kvůli profylaxi akutní GvHD (tj. zahájen před akutní diagnózou GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinih po 28. dni, pokud splnili následující kritéria:

- Nesplnili definici primárního cílového parametru odpovědi (kompletní odpověď [CR] nebo částečná odpověď [PR]) 28. den; NEBO
- Poté došlo ke ztrátě odpovědi a splnění kritérií pro progresi, smíšenou odpověď nebo žádnou odpověď, což vyžadovalo novou další systémovou imunosupresivní léčbu akutní GvHD, A
- Neměli známky/příznaky chronické GvHD.

Snížování dávky ruxolitinihu bylo povoleno po návštěvě ve dni 56 u pacientů s léčebnou odpovědí.

Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly v obou léčebných ramenech vyvážené. Medián věku byl 54 let (rozmezí 12 až 73 let). Studie zahrnovala 2,9 % dospívajících, 59,2 % mužů a 68,9 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost akutní GvHD v rameni s ruxolitinihem, resp. s BAT, byla stupně II u 34 %, resp. 34 % pacientů, stupně III u 46 %, resp. 47 % pacientů, a stupně IV u 20 %, resp. 19 % pacientů.

Důvody nedostatečné odpovědi pacientů na kortikosteroidy v rameni s ruxolitinihem a s BAT byly i) selhání při dosažení odpovědi po 7 dnech léčby kortikosteroidy (46,8 %, resp. 40,6 %), ii) selhání snížování dávky kortikosteroidů (30,5 %, resp. 31,6 %), nebo iii) progresi onemocnění po 3 dnech léčby (22,7 %, resp. 27,7 %).

Mezi všemi pacienty byly nejčastějšími orgány zapojenými do akutní GvHD kůže (54,0 %) a dolní gastrointestinální trakt (68,3 %). Více pacientů v rameni s ruxolitinihem mělo akutní GvHD zahrnující kůži (60,4 %) a játra (23,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (kůže: 47,7 % a játra: 16,1 %).

Nejčastěji používané předchozí systémové akutní terapie GvHD byly kortikosteroidy + CNI (49,4 % v rameni s ruxolitinihem a 49,0 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla celková míra odpovědi (ORR) v den 28, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s kompletní odpovědí (CR) nebo částečnou odpovědí (PR) bez nutnosti dalších systémových terapií kvůli dřívější progresi, smíšená odpověď, nebo žádná odpověď na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií dle Harrise et al. (2016).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR ve dni 28 a udrželi si CR nebo PR ve dni 56.

Studie REACH2 splnila svůj primární cíl. ORR v den 28 léčby byla vyšší v rameni s ruxolitinihem (62,3 %) ve srovnání s ramenem s BAT (39,4 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

V rameni s ruxolitinibem byl také vyšší podíl kompletních respondérů (34,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (19,4 %).

ORR dne 28 byla 76 % pro GvHD II. stupně, 56 % pro GvHD III. stupně a 53 % pro GvHD IV. stupně v rameni s ruxolitinibem, a 51 % pro GvHD II. stupně, 38 % pro GvHD III. stupně a 23 % GvHD IV. stupně v rameni s BAT.

Mezi nereagujícími ve 28. dni v ramenech s ruxolitinibem a s BAT mělo 2,6 %, resp. 8,4 % progresi onemocnění.

Celkové výsledky jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11 Celková míra odpovědi ve dni 28 ve studii REACH2

	Ruxolitinib n=154		BAT n=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Celková odpověď	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-hodnota (2stranná)	p <0,0001			
Kompletní odpověď	53 (34,4)		30 (19,4)	
Částečná odpověď	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studie splnila svůj klíčový sekundární cílový parametr na základě analýzy primárních dat. Trvalá ORR v den 56 byla 39,6 % (95% CI: 31,8; 47,8) v rameni s ruxolitinibem a 21,9 % (95% CI: 15,7; 29,3) v rameni s BAT. Mezi oběma léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (OR: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Podíl pacientů s CR byl 26,6 % v rameni s ruxolitinibem oproti 16,1 % v rameni s BAT. Celkově 49 pacientů (31,6 %) původně randomizovaných do ramene s BAT přešlo do ramene s ruxolitinibem.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH3 bylo 329 pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD refrakterních na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání ruxolitinibu nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti chronické GvHD v době randomizace. Refrakternost vůči kortikosteroidům byla stanovena, když pacienti po 7 dnech nereagovali nebo došlo k progresi onemocnění, nebo pokud onemocnění přetrvávalo po dobu 4 týdnů nebo dvakrát selhalo snižování dávky kortikosteroidů.

BAT byla vybrána zkoušejícím u každého jednotlivého pacienta a zahrnovala mimotělní fotoferézu (ECP), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib nebo ibrutinib.

Navíc k léčbě ruxolitinibem nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Pokračování v užívání kortikosteroidů a CNI, jako je cyklosporin nebo takrolimus, a topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě bylo povoleno podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a/nebo CNI kvůli chronické GvHD, byli způsobilí pro zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno pokračovat v předchozím systémovém léčivém přípravku kvůli chronické GvHD pouze tehdy, pokud byl používán k profylaxi chronické GvHD (tj. zahájen před diagnózou chronické GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinib ve dni 169 a poté kvůli progresi onemocnění, smíšené odpovědi nebo nezměněné odpovědi, kvůli toxicitě na BAT nebo kvůli vzplanutí chronické GvHD.

Účinnost u pacientů, kteří přecházejí z aktivní akutní GvHD na chronickou GvHD bez snižování dávky kortikosteroidů a jakékoli systémové léčby, není známa. Účinnost u akutní nebo chronické GvHD po infuzi lymfocytů dárce (*donor lymphocyte infusion* - DLI) a u pacientů, kteří netolerovali léčbu steroidy, není známa.

Snižování dávky ruxolitinibu bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly v obou léčebných ramenech vyvážené. Medián věku byl 49 let (rozmezí 12 až 76 let). Studie zahrnovala 3,6 % dospívajících, 61,1 % mužů a 75,4 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost chronické GvHD refrakterní na kortikosteroidy při diagnóze byla mezi oběma léčebnými rameny vyvážená, 41 %, resp. 45 % střední, a 59 %, resp. 55 % těžká v ramenech s ruxolitinibem, resp. s BAT.

Nedostatečná odpověď pacientů na kortikosteroidy v rameni s ruxolitinibem a s BAT byla charakterizována i) nedostatečnou odpovědí nebo progresí onemocnění po léčbě kortikosteroidy po dobu alespoň 7 dnů při dávce 1 mg/kg/den ekvivalentů prednisonu (37,6 %, resp. 44,5 %), ii) přetrváváním onemocnění po 4 týdnech při dávce 0,5 mg/kg/den (35,2 %, resp. 25,6 %), nebo iii) závislostí na kortikosteroidech (27,3 %, resp. 29,9 %).

Ze všech pacientů mělo 73 % a 45 % postižení kůže a plic v rameni s ruxolitinibem, ve srovnání s 69 % a 41 % v rameni s BAT.

Nejčastěji používané předchozí systémové terapie chronické GvHD byly pouze kortikosteroidy (43 % v rameni s ruxolitinibem a 49 % v rameni s BAT) a kortikosteroidy + CNI (41 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a 42 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla ORR ve dni 169, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s CR nebo PR bez požadavku na další systémovou léčbu kvůli dřívější progresi, smíšenou odpovědí nebo absencí odpovědi na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií *National Institutes of Health* (NIH).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo přežití bez selhání léčby (FFS), složený cílový parametr doby do události, který zahrnoval nejčasnější z následujících příhod: i) relaps nebo recidiva základního onemocnění nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění, ii) mortalita bez relapsu, nebo iii) přidání nebo zahájení další systémové léčby chronické GvHD.

Studie REACH3 splnila svůj primární cílový parametr. V době primární analýzy (datum ukončení sběru dat: 8. května 2020) byla ORR ve 24. týdnu vyšší v rameni s ruxolitinibem (49,7 %) ve srovnání s ramenem s BAT (25,6 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 12.

Mezi pacienty, kteří nereagovali ve dni 169 v ramenech s ruxolitinibem a s BAT, mělo 2,4 %, resp. 12,8 % progresi onemocnění.

Tabulka 12 Celková míra odpovědi ve dni 169 ve studii REACH3

	Ruxolitinib n=165		BAT n=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Celková odpověď	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-hodnota (2-stranná)	p<0,0001			
Kompletní odpověď	11 (6,7)		5 (3,0)	
Částečná odpověď	71 (43,0)		37 (22,6)	

Klíčový sekundární cílový parametr FFS prokázal statisticky významné 63% snížení rizika u ruxolitinibu oproti BAT (HR: 0,370; 95 % CI: 0,268; 0,510; p<0,0001). Po 6 měsících byla většina příhod FFS „přidání nebo zahájení další systémové terapie pro cGvHD“ (pravděpodobnost této příhody byla 13,4 % vs. 48,5 % v rameni s ruxolitinibem a s BAT). Výsledky pro „relaps základního onemocnění“ a mortalitu bez relapsu (NRM) byly 2,46 % vs. 2,57 % a 9,19 % vs. 4,46 % v ramenech s ruxolitinibem resp. s BAT. Při zaměření pouze na NRM nebyl pozorován žádný rozdíl v kumulativní incidenci mezi léčebnými rameny.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s ruxolitinibem u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu MF a PV. U pediatrických pacientů s GvHD starších 2 let je bezpečnost a účinnost ruxolitinibu podpořena důkazy z randomizovaných studií fáze 3 REACH2 a REACH3 a z otevřených jednoramenných studií fáze 2 REACH4 a REACH5 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Jednoramenný profil nelimituje příspěvek ruxolitinibu k celkové účinnosti.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH4 bylo 45 pediatrických pacientů s akutní GvHD stupně II až IV léčeno ruxolitinibem a kortikosteroidy +/- CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky ruxolitinibu. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (skupina 1 [≥12 let až <18 let, n=18], skupina 2 [≥6 let až <12 let, n=12], skupina 3 [≥2 roky až <6 let n=15] a skupina 4 [≥28 dnů až <2 roky n=0]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2, a 4 mg/m² dvakrát denně pro skupinu 3, a pacienti byli léčeni po dobu 24 týdnů nebo do přerušení. U pediatrických pacientů do <12 let byl ruxolitinib podáván buď jako 5mg tableta, nebo tobolka/perorální roztok.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici, a bylo jim povoleno, aby kromě kortikosteroidů dostávali maximálně jednu další systémovou léčbu akutní GvHD. Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu akutní GvHD (s výjimkou maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po nástupu akutní GvHD). Kromě ruxolitinibu byli pacienti léčeni systémovými kortikosteroidy a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a byly povoleny také topické kortikosteroidy podle institucionálních doporučení. Ve studii REACH4 dostávalo 40 pacientů (88,9 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfúzní podpory. Ruxolitinib měl být v případě nedostatečné odpovědi na léčbu akutní GvHD 28. den vysazen.

Snižování dávky ruxolitinibu bylo povoleno po návštěvě ve dni 56.

Muži a ženy tvořili 62,2 % (n=28), resp. 37,8 % (n=17) pacientů. Celkem 27 pacientů (60,0 %) mělo jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukémií (26 pacientů, 57,8 %). Ze 45 pediatrických pacientů zařazených do studie REACH4 mělo 13 (28,9 %) akutní GvHD bez předchozí léčby a 32 (71,1 %) mělo akutní GvHD refrakterní na steroidy. Ve výchozím stavu mělo 64,4 % pacientů akutní GvHD stupně II, 26,7 % mělo stupeň III a 8,9 % mělo stupeň IV.

Celková míra odpovědi (ORR) v den 28 (primární cílový parametr účinnosti) ve studii REACH4 byla 84,4 % (90% CI: 72,8; 92,5) u všech pacientů, s CR u 48,9 % pacientů a PR u 35,6 % pacientů. Pokud jde o stav před léčbou, ORR v den 28 byla 90,6 % u pacientů refrakterních na steroidy (SR).

Míra trvalé ORR v den 56 (klíčový sekundární cílový parametr) měřená podílem pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR v den 28 a udrželi CR nebo PR v den 56, byla 66,7 % u všech pacientů ve studii REACH4 a 68,8 % u SR pacientů.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH5 bylo 45 pediatrických pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD léčeno ruxolitinibem a kortikosteroidy +/- CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky léčby ruxolitinibem. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (skupina 1 [≥ 12 let až <18 let, n=22], skupina 2 [≥ 6 let až <12 let, n=16], skupina 3 [≥ 2 roky až <6 let, n=7] a skupina 4 [≥ 28 dnů až <2 roky, n=0]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2, a 4 mg/m² dvakrát denně pro skupinu 3, a pacienti byli léčeni po dobu 39 cyklů/156 týdnů nebo do přerušení. Ruxolitinib byl podáván buď jako 5mg tableta nebo perorální roztok u pediatrických pacientů do <12 let.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici, a bylo jim povoleno podstoupit další předchozí systémovou léčbu chronické GvHD kromě kortikosteroidů. Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu chronické GvHD (kromě maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po propuknutí chronické GvHD). Kromě ruxolitinibu bylo pacientům také povoleno pokračovat v užívání systémových kortikosteroidů a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a topické terapie kortikosteroidy podle institucionálních doporučení. Ve studii REACH5 dostávalo 23 pacientů (51,1 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Ruxolitinib měl být v případě nedostatečné odpovědi na chronickou léčbu GvHD ve dni 169 vysazen.

Snižování dávky ruxolitinibu bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Muži a ženy tvořili 64,4 % (n=29), resp. 35,6 % (n=16) pacientů, přičemž 30 pacientů (66,7 %) mělo před transplantací v anamnéze jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukémií (27 pacientů, 60 %).

Mezi 45 pediatrickými pacienty zařazenými do studie REACH5 bylo 17 (37,8 %) dosud neléčených pacientů s chronickou GvHD a 28 (62,2 %) bylo SR pacientů s chronickou GvHD. Onemocnění bylo těžké u 62,2 % pacientů a středně těžké u 37,8 % pacientů. Celkem 31 (68,9 %) pacientů mělo postižení kůže, 18 (40 %) pacientů postižení úst a 14 pacientů (31,1 %) postižení plic.

ORR ve dni 169 (primární cílový parametr účinnosti) byla 40 % (90% CI: 27,7; 53,3) u všech pediatrických pacientů ve studii REACH5 a 39,3 % u SR pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ruxolitinib patří do třídy 1 podle BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), protože má vysokou permeabilitu, dobrou rozpustnost a rychlý rozpad. Ruxolitinib byl v klinických studiích po perorálním podání rychle absorbován s maximální plazmatickou koncentrací (C_{\max}) dosaženou přibližně 1 hodinu po podání. Absorpce ruxolitinibu po perorálním podání (jako ruxolitinib a jeho metabolity tvořené při prvním průchodu játry) je podle farmakokinetických studií u člověka 95 % a více. Průměrné hodnoty C_{\max} a AUC ruxolitinibu se zvyšují úměrně s podanou jednorázovou dávkou v rozmezí 5 až 200 mg. Užití ruxolitinibu po jídle s vysokým obsahem tuků nevedlo ke klinicky významné změně farmakokinetiky. Průměrná hodnota C_{\max} při požití jídla s vysokým obsahem tuků mírně klesla (o 24 %) a průměrná hodnota AUC se téměř nezměnila (nárůst o 4 %).

Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 75 litrů u pacientů s MF a PV, 67,5 litru u dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD a 60,9 litru u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 30 litrů u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s tělesným povrchem (BSA) pod 1 m². Vazba na plazmatické bílkoviny je *in vitro* při koncentracích ruxolitinibu odpovídajících klinickému využití přibližně 97 % a ruxolitinib se váže zejména na albumin. Celotělová autoradiografická studie u potkanů ukázala, že ruxolitinib neprochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Ruxolitinib je metabolizován především CYP3A4 (>50 %) s dodatečným přispěním CYP2C9. Mateřská látka má v lidské plazmě převládající podíl a představuje 60 % látek v oběhu souvisejících s podáním přípravku. V plazmě jsou přítomné dva hlavní a zároveň aktivní metabolity, které představují 25 % a 11 % z mateřské AUC. Tyto metabolity mají polovinu až pětinu mateřské farmakologické aktivity na enzymy JAK. Celkově všechny aktivní metabolity přispívají 18 % k celkové farmakodynamické aktivitě ruxolitinibu. V klinicky významných plazmatických koncentracích ruxolitinib podle *in vitro* studií neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 a není silným induktorem CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě *in vitro* dat může ruxolitinib inhibovat P-gp a BCRP.

Eliminace

Ruxolitinib je eliminován z organismu převážně metabolickou cestou. Průměrný poločas eliminace ruxolitinibu je přibližně 3 hodiny. Po jednorázovém perorálním podání [¹⁴C]-značeného ruxolitinibu zdravým dospělým dobrovolníkům byl přípravek z převážné většiny metabolizován a 74 % podané radioaktivity bylo vyloučeno močí a 22 % stolicí. Nezměněná mateřská látka představovala méně než 1 % celkové vyloučené radioaktivity.

Linearita/nelinearita

Ve studiích s podáním jednorázové i opakované dávky bylo prokázáno, že systémová expozice je závislá na dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv věku, pohlaví a rasy

Na základě studií u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány relevantní rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví a rase.

Populační farmakokinetika

V populační farmakokinetické analýze u pacientů s MF nebyla zjištěna závislost perorální clearance na věku nebo rase. Predikovaná perorální clearance byla 17,7 l/h u žen a 22,1 l/h u mužů s interindividuální variabilitou 39 % u pacientů s MF. U pacientů s PV byla clearance 12,7 l/h se 42% interindividuální variabilitou a mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou nebyl na základě populační farmakokinetické analýzy zřejmý žádný vztah. U dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD byla clearance 10,4 l/h a 7,8 l/h u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD se 49% interindividuální variabilitou. U pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s BSA pod 1 m² byla clearance mezi 6,5 a 7 l/h. Nebyl zřejmý žádný vztah mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou, a to na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s GvHD. Při dávce 10 mg dvakrát denně byla expozice zvýšena u pacientů s GvHD s nízkým BSA. U subjektů s BSA 1 m², 1,25 m² a 1,5 m² byla předpokládána průměrná expozice (AUC) o 31 %, 22 % resp. 12 % vyšší než u typického dospělého pacienta (1,79 m²).

Pediatrická populace

Farmakokinetika ruxolitinibu nebyla u pediatrické populace ve věku <18 let s MF a PV stanovena.

Stejně jako u dospělých pacientů s GvHD byl ruxolitinib po perorálním podání u pediatrických pacientů s GvHD rychle absorbován. Při dávkování 5 mg dvakrát denně dětem ve věku 6 až 11 let bylo dosaženo srovnatelné expozice s dávkou 10 mg dvakrát denně u dospívajících a dospělých s akutní a chronickou GvHD, což potvrzuje přístup přizpůsobení expozice implementovaný jako součást předpokladu extrapolace. U dětí od 2 do 5 let s akutní a chronickou GvHD navrhoval přístup přizpůsobení expozice dávku 8 mg/m² dvakrát denně.

Ruxolitinib nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD do 2 let, proto bylo k předpovědi expozice u těchto pacientů použito modelování, které zohledňuje aspekty související s věkem u mladších pacientů, na základě údajů od dospělých pacientů.

Na základě souhrnné populační farmakokinetické analýzy u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD se clearance ruxolitinibu snižovala s klesajícím BSA. Po korekci na účinek BSA neměly další demografické faktory, jako je věk, tělesná hmotnost a index tělesné hmotnosti, klinicky významný vliv na expozici ruxolitinibu.

Porucha funkce ledvin

Funkce ledvin byla stanovena pomocí MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) a kreatininu v moči. Expozice ruxolitinibu byla po jednorázovém podání 25 mg ruxolitinibu podobná u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin a u pacientů s normální renální funkcí, avšak hodnoty plazmatické AUC metabolitů ruxolitinibu měly tendenci se zvyšovat se zhoršujícím se postižením ledvin a byly nejvyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Není známo, zda má zvýšená expozice metabolitům vliv na bezpečnost. Úprava dávky je doporučena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin (viz bod 4.2). Dávkování pouze ve dnech dialýzy snižuje expozici metabolitům, ale také farmakodynamický účinek, především ve dnech mezi dialýzami.

Porucha funkce jater

Průměrná hodnota AUC ruxolitinibu byla po jednorázovém podání 25 mg ruxolitinibu pacientům s různým stupněm poruchy funkce jater zvýšená o 87 %, 28 %, resp. 65 % u pacientů s lehkou, středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Mezi hodnotou AUC a stupněm poruchy funkce jater na základě skóre dle Childa a Pugh nebyl prokázán žádný jasný vztah. Terminální poločas eliminace byl u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen

ve srovnání se zdravými dobrovolníky (4,1 až 5,0 h oproti 2,8 h). U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater je doporučeno přibližně 50% snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ruxolitinibem byly provedeny konvenční farmakologické studie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, reprodukční toxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu. V testech toxicity po opakovaném podání byly cílovými orgány spojenými s farmakologickým působením ruxolitinibu kostní dřev, periferní krev a lymfatické tkáně. U psů byly zjištěny infekce, obecně asociované s imunosupresí. Při telemetrických studiích u psů byl pozorován nežádoucí pokles krevního tlaku a vzestup srdeční frekvence a v respiračních studiích u potkanů byl pozorován nežádoucí pokles minutového objemu. Hraniční dávka (podle C_{max} volné látky), při které nebyly pozorovány nežádoucí účinky, byla u psů a potkanů 15,7násobně respektive 10,4násobně vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka (25 mg dvakrát denně). Nebyl pozorován žádný neurofarmakologický účinek ruxolitinibu.

Ve studiích s juvenilními potkany byl při podávání ruxolitinibu pozorován účinek na růst a hustotu kostí. Inhibice růstu kostí byla pozorována při dávkách ≥ 5 mg/kg/den při zahájení léčby 7. postnatálního den (u člověka srovnatelné s novorozencem) a při dávce ≥ 15 mg/kg/den při zahájení léčby ve 14. až 21. postnatálním dni (u člověka srovnatelné s dítětem ve věku 1-3 roky). Při dávkách ≥ 30 mg/kg/den a při současném zahájení léčby od 7. postnatálního dne byly pozorovány zlomeniny a předčasná úmrtí potkanů. Na základě AUC volné látky byla expozice NOAEL (prahová dávka bez nežádoucích účinků) u juvenilních potkanů léčených již od 7. postnatálního dne 0,3ásobkem dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně, přičemž inhibice růstu kostí byla pozorována při expozici 1,5násobně vyšší a zlomeniny byly pozorovány při expozici 13násobně vyšší, než je expozice dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně. Účinky byly obvykle silnější při zahájení léčby v dřívějším postnatálním období. Kromě pozorovaného vlivu na vývoj kostí byly účinky ruxolitinibu u juvenilních potkanů podobné účinkům u dospělých potkanů. Juvenilní potkani jsou citlivější k toxicitě ruxolitinibu než dospělí potkani.

Ruxolitinib snižoval hmotnost plodu a zvyšoval postimplantační ztráty ve studiích u zvířat. U potkanů a králíků nebyl zjištěn výskyt teratogenních účinků. Nicméně hraniční expozice porovnávané s nejvyšší klinickou dávkou byly nízké a výsledky proto mají pro člověka omezený význam. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje bylo pozorováno mírné prodloužení gestační periody, snížení počtu implantačních míst a snížení počtu porozených mláďat. U mláďat byla zaznamenána snížená průměrná porodní tělesná hmotnost a krátké období snížených průměrných přírůstků tělesné hmotnosti po narození. U potkanů v laktaci byly ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka, a to v koncentracích 13násobně vyšších než v mateřské plazmě. Ruxolitinib neměl mutagenní a klastogenní účinky. Ruxolitinib neměl kancerogenní účinky u Tg.rasH2 transgenických myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Hyprolóza (E 463a)

Povidon K30 (E 1201)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kalendářní OPA/Al/PVC-Al blistr obsahující 56 tablet nebo perforovaný jednodávkový blistr obsahující 56 × 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ruxolitinib MSN 5 mg tablety: 44/390/24-C

Ruxolitinib MSN 15 mg tablety: 44/391/24-C

Ruxolitinib MSN 20 mg tablety: 44/392/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 5. 2026