

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodu

440 mg/ml (44% w/v) etanolu bezwodnego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolalności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

### Zalecane dawkowanie

#### Rak pęcherza moczowego

##### *Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

#### Rak trzustki

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

##### *Monoterapia*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

##### *Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawano raz na 3 tygodnie.

#### Rak piersi

##### *Terapia skojarzona*

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10<sup>6</sup>/l.

#### Rak jajnika

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.,

w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej 4 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

#### Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

##### Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek.

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką (patrz punkt 4.4).

W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

##### Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

###### *Rozpoczęcie cyklu*

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

###### *Podczas cyklu*

Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami:

<b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki</b>			
<b>Bezwzględna liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)</b>
> 1000	i	> 100 000	100
500-1000	lub	50 000-100 000	75
< 500	lub	< 50 000	pomiąć dawkę*

\*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu, dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek ( $\times 10^6/l$ ) a liczba płytek krwi 50 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi</b>			
<b>Bezwzględna liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)</b>
$\geq 1200$	i	> 75 000	100
1000- < 1200	lub	50 000-75 000	75
700- < 1000	i	$\geq 50 000$	50
< 700	lub	< 50 000	pomiąć dawkę*

\*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika</b>		
<b>Bezwzględna liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)</b>
> 1500 i	$\geq 100\ 000$	100
1000-1500 lub	75 000-100 000	50
< 1000 lub	< 75 000	pominąć dawkę*

\*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Modyfikacja dawki ze względu na wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań*

W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

- bezwzględna liczba granulocytów  $< 500 \times 10^6/l$  dłużej niż 5 dni
- bezwzględna liczba granulocytów  $< 100 \times 10^6/l$  dłużej niż 3 dni
- gorączka neutropeniczna
- liczba płytek krwi  $< 25\ 000 \times 10^6/l$
- opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

#### Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

##### Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

##### Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony.

Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

#### Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby.

Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne).

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania patrz punkt 4.5).

### Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

### Zespół przeziąkania włósniczek (CLS)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przeziąkania włósniczek (patrz punkt 4.8). Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekaniem płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipoalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przeziąkania włósniczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przeziąkania włósniczek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.

### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano również przypadki odwracalnej tylnej encefalopatii. PRES jest rzadkim zespołem kliniczno-radiologicznym z odwracalną dysfunkcją korową i obrzękiem podkorowym, który obejmuje szereg objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, napady padaczkowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, ogniskowe objawy neurologiczne i ostre nadciśnienie. Jest to stan potencjalnie odwracalny, jeśli zostanie szybko rozpoznany i wprowadzone zostanie leczenie podtrzymujące, kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwdrgawkowe i/lub wyeliminowana zostanie pierwotna przyczyna choroby (np. zaprzestanie podawania leku), aby uniknąć uszkodzenia lub śmierci centralnego układu nerwowego. Objawy kliniczne jak również związane z tym nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego zwykle ustępują w ciągu kilku dni do kilku tygodni. PRES może rozwinąć się także w trakcie kolejnych cykli leczenia. Z chorobą tą związane jest występowanie infekcji, posocznicy, wstrząsu septycznego, stanu przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby.

### Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

### Zaburzenia czynności nerek

#### Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu) (patrz punkt 4.8). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

### Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6).

### Sód

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

### Etanol

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

### Radioterapia

Stosowanie radioterapii (równocześnie z gemcytabiną lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6. tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 4795 cm<sup>3</sup>). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy. Przez 6. tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> pc.) i cisplatynę (dwa razy w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego, jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.

Stosowanie gemcytabiny przed lub po radioterapii (w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wykazała zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Z wyników badań wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu.

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.

Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na działanie innych leków.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i mechanizm działania, nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas leczenia gemcytabiną kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia w ciążę natychmiast poinformowały o tym lekarza.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Podczas leczenia gemcytabiną należy zaprzestać karmienia piersią.

### Płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu gemcytabiny zgłaszano jednak występowanie łagodnej i umiarkowanej senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu stwierdzenia czy produkt nie wywołuje u nich senności.

## 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

### Dane z badań klinicznych

Ocena częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu	Bardzo często



Układ, narząd	Częstość
chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%)</li> </ul> <p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2 i 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocytopenia</li> <li>Niedokrwistość</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gorączka neutropeniczna</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocytoza</li> <li>Mikroangiopatia zakrzepowa</li> </ul>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reakcja rzekomoanafilaktyczna</li> </ul>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zakażenia</li> </ul> <p>Częstość nieznana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Posocznica</li> </ul>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak łaknienia</li> </ul>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ból głowy</li> <li>Bezsenna</li> <li>Senność</li> </ul> <p>Niebyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udar naczyniowy mózgu</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)</li> </ul>
Zaburzenia serca	<p>Niebyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe</li> <li>Niewydolność serca</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zawał mięśnia sercowego</li> </ul>
Zaburzenia naczyniowe	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel</li> <li>Niedociśnienie tętnicze krwi</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.4)</li> </ul>

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kaszel</li> <li>Zapalenie błony śluzowej nosa</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)</li> <li>Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obrzęk płuc</li> <li>Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)</li> </ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wymioty</li> <li>Nudności</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biegunka</li> <li>Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej</li> <li>Zaparcie</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niedokrwienne zapalenie okrężnicy</li> </ul>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie stężenia bilirubiny</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie aktywności <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy (GGT)</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem</li> <li>Łysienie</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Świąd</li> <li>Potliwość</li> </ul>

Układ, narząd	Częstość
	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie reakcje skórne w tym łuszczenie się skóry i wysypka pęcherzowa</li> <li>• Owrzodzenie</li> <li>• Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń</li> <li>• Złuszczenie naskórka</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka</li> <li>• Zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul> <p>Częstość nieznana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rzekome zapalenia tkanki łącznej</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból pleców</li> <li>• Ból mięśni</li> </ul>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwiomocz</li> <li>• Łagodny białkomocz</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)</li> <li>• Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem.</li> <li>• Obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia.</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka</li> <li>• Osłabienie</li> <li>• Dreszcze</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne</li> </ul>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5)</li> <li>• Nawrót objawów popromiennych</li> </ul>

#### Leczenie skojarzone w raku piersi

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii jest większa w przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie jest jednak związane z nasileniem występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość przeważnie ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel vs gemcytabina z paklitakselem				
	Liczba pacjentów (%)			
	Paklitaksel (N=259)		Gemcytabina z paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Gorączka neutropeniczna	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Zmęczenie	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Biegunka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia nerwów ruchowych	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia nerwów czuciowych	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone i u 5% pacjentów z grupy paklitakselu.

#### Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. M-VAC vs gemcytabina z cisplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Gemcytabina z cisplatyną (N=200)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Nudności i wymioty	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Biegunka	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Zakażenie	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Zapalenie jamy ustnej	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

#### Leczenie skojarzone w raku jajnika

Działania niepożądane stopnia 3. i 4.
---------------------------------------

Karboplatyna vs gemcytabina z karboplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Karboplatyna (N=174)		Gemcytabina z karboplatyną (N=175)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukocytopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Krwotok	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)
Zakażenie bez neutropenii	0 (0)	0 (0,0)	0 (0)	1 (0,6)

Neuropatia nerwów czuciowych występowała częściej w przypadku leczenia skojarzonego niż po monoterapii karboplatyną.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak do 5700 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi monitorując liczbę krwinek i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05.

#### **Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych**

Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

### Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.

### Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

### Dane z badań klinicznych

#### Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic między grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy,  $p=0,547$ ); czas bez progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy,  $p=0,842$ ) i odsetek odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%,  $p=0,512$ ). Jednak leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną miało lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

#### Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracylem (odpowiednio 23,8% i 4,8%,  $p=0,0022$ ), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 0,9 do 2,3 miesięcy (wartość  $p$  w teście Log Rank  $<0,0002$ ) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesięcy ( $p<0,0024$ ).

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu z samą cisplatyną (odpowiednio 31% i 12%,  $p=0,0001$ ), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 3,7 do 5,6 miesięcy ( $p<0,0012$ ) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy ( $p<0,004$ ).

W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB lub IV obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu ze skojarzonym leczeniem cisplatyną z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%,  $p=0,025$ ), istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy ( $p<0,014$ ).

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w porównywanych grupach.

### Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną lub do grupy otrzymującej karboplatinę w monoterapii. W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatiną w porównaniu z samą karboplatiną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy ( $p < 0,0038$ ), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% vs 30,9%,  $p = 0,0016$  i w medianie czasu przeżycia 18 vs 17,3 miesięcy,  $p = 0,73$  co dawało przewagę grupie leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną.

### Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii, gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 3,98 do 6,14 miesięcy ( $p < 0,0002$ ). Po 377 przypadkach śmiertelnych, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy vs 15,8 miesięcy ( $p = 0,0489$ , HR 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem, a całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m<sup>2</sup> pc. u kobiet i 17,5 l/m<sup>2</sup> pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m<sup>2</sup> pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci.

Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.

Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

### Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

### Eliminacja

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. do 92,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki

gemcytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny.

Wydalenie z moczem: mniej niż 10% leku wydalone jest w postaci niezmienionej.

Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m<sup>2</sup> pc.

W ciągu tygodnia po podaniu, 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalone, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

#### Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml.

Stężenia trifosforanu nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone.

Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

#### Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (w 3 do 15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min.): 28 do 52 µg/ml.

Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07 do 1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie.

Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33 do 84 godzin).

Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98%

Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 11 do 22 l/m<sup>2</sup> pc.)

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V<sub>ss</sub>) – 150 l/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 96 do 228 l/m<sup>2</sup> pc.)

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu

Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 1 do 4 l/h/m<sup>2</sup> pc.).

Wydalenie w moczu: całkowite

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

#### Zaburzenia czynności nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek przez okres do 6 miesięcy, stwierdzono, że najczęstszym objawem niepożądanym było zaburzenie procesów krwiotwórczych. Nasilenie tych zaburzeń, ustępujących po przerwaniu leczenia, zależało od schematu dawkowania i wielkości dawki.

Gemcytabina wywoływała mutacje genów w badaniach *in vitro* i w teście mikrojąderkowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, u samców myszy gemcytabina powodowała odwracalne zaburzenia spermatogenezy. Nie stwierdzono podobnego działania w odniesieniu do samic.

Ocena eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazała szkodliwy wpływ na reprodukcję,



tj. ciężkie wady wrodzone, szkodliwe działanie na rozwój zarodka/płod, przebieg ciąży i rozwój pourodzeniowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Makrogol 300  
Glikol propylenowy  
Etanol bezwodny  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W trakcie przechowywania rozcieńczonego roztworu gemcytabiny w opakowaniach z PVC może dojść do wymycia z PVC jednego ze składników - DEHP (ftalanu di-(2-etyloheksylowego)). W związku z tym przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńczonego roztworu należy przeprowadzać przy użyciu sprzętu nie zawierającego PVC.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka:  
2 lata

Fiolka po otwarciu, przed rozcieńczeniem: każda fiolka jest jednorazowego użytku, jej zawartość powinna być zużyta natychmiast po otwarciu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty, za okres i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Koncentrat po rozcieńczeniu: Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu wykazano przez 60 dni w temperaturze 25°C oraz w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 2 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 13 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 13 mm.

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 10 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 15 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 20 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.

#### Wielkości opakowań:

1 fiolka po 2 ml

1 fiolka po 10 ml

1 fiolka po 15 ml

1 fiolka po 20 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Przygotowanie leku do stosowania

Przy przygotowaniu i usuwaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Przygotowanie roztworu do infuzji należy wykonywać w komorze ochronnej z użyciem ochronnych ubrań i rękawic. Jeżeli nie jest dostępna komora, należy dodatkowo zastosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku dostania się roztworu leku do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli dojdzie do rozlania roztworu i kontaktu ze skórą należy dokładnie umyć skórę wodą.

### Instrukcja rozcieńczenia

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierający substancji konserwujących jest jedynym zatwierdzonym rozcieńczalnikiem do rozcieńczenia koncentratu gemcytabiny.

- rozcieńczenie roztworu gemcytabiny do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.

- koncentrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do sporządzania roztworu do infuzji jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem o stężeniu 100 mg/ml gemcytabiny. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu przygotowanego z zastosowaniem maksymalnej dawki gemcytabiny (ok. 2,25 g) powinno wynosić w przybliżeniu od 0,1 do 9 mg/ml. Stężenia 4,5 mg/ml (uzyskane po użyciu 500ml rozcieńczalnika) do 9mg/ml (uzyskane po użyciu 250ml rozcieńczalnika) odpowiadają wartościom osmolarności odpowiednio od 1000 mOsmol/Kg do 1700 mOsmol/Kg.

Rozcieńczony roztwór jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

- przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńczonego roztworu należy przeprowadzać przy użyciu sprzętu nie zawierającego PVC.

### Przygotowanie roztworu do infuzji

Koncentrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do przygotowania roztworu do infuzji zawiera 100 mg gemcytabiny w 1 ml roztworu koncentratu. Rozcieńczenia koncentratu należy dokonać tuż przed podaniem leku.

Jeśli fiolki przechowywane są w lodówce należy przed użyciem odpowiednią liczbę opakowań z koncentratem pozostawić na 5 minut poniżej temperatury 25°C. W celu uzyskania wymaganej dawki dla jednego pacjenta konieczne może okazać się użycie więcej niż jednej fiolki.

Należy z zachowaniem warunków aseptycznych pobrać roztwór gemcytabiny za pomocą wykalibrowanej strzykawki.

Wymaganą do podania objętość koncentratu gemcytabiny należy podawać z worka infuzyjnego zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu.

Zawartość worka przed podaniem należy wymieszać ręcznie ruchem kołyszącym. Dalsze rozcieńczenie z użyciem tego samego rozcieńczalnika można przeprowadzić aż do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, roztwór gemcytabiny należy przed infuzją ocenić wizualnie na obecność cząstek stałych lub wystąpienie odbarwienia roztworu. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych w roztworze nie należy go podawać pacjentowi (patrz punkt 6.3 Okres ważności po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu).

Przygotowany rozcieńczony roztwór gemcytabiny do infuzji jest do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20148

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

17.05.2012/ 07.09.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.12.2018

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatuline AUTOGEL, 60 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Somatuline AUTOGEL, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Somatuline AUTOGEL, 120 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lanreotyd 60 mg, 90 mg, 120 mg (w postaci lanreotydu octanu).

Każda fabrycznie napełniona ampułko-strzykawka zawiera przesycony roztwór lanreotydu octanu, o stężeniu odpowiadającym 0,246 mg lanreotydu w postaci zasady na 1 mg roztworu, co zapewnia rzeczywistą dawkę lanreotydu w jednej iniekcji wynoszącą odpowiednio 60 mg, 90 mg lub 120 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.  
Roztwór biały do jasnożółtego, o półstałej konsystencji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany:

- w długotrwałym leczeniu chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych.
- w leczeniu objawów związanych z akromegalią.
- w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami (patrz punkt 5.1).
- w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Akromegalia i leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi

Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni.

Na przykład u pacjentów leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 14 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 60 mg co 28 dni, u pacjentów

leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 10 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 90 mg co 28 dni, natomiast u pacjentów leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 7 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 120 mg co 28 dni.

Następnie należy modyfikować dawkę leku w zależności od odpowiedzi pacjenta (mierzonej złagodzeniem objawów i (lub) obniżeniem stężeń GH i (lub) IGF-1).

W przypadku nieuzyskania pożądanej odpowiedzi, dawkę leku można zwiększyć.

W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (manifestującej się obniżeniem stężenia GH poniżej 1 ng/ml, normalizacją stężeń IGF-1 i (lub) ustąpieniem objawów) dawkę leku można zmniejszyć.

U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, produkt Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni.

Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą produktu Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając produkt Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem Somatuline Autogel w dawce 120 mg co 42 dni.

Długoterminowe monitorowanie objawów oraz stężeń GH i IGF-1 należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.

Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu Somatuline Autogel 120 mg podawane co 28 dni.

Leczenie produktem Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.

#### Niewydolność nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Somatuline Autogel u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

#### Sposób podawania

Produkt Somatuline Autogel należy wstrzykiwać głęboko podskórnym w górny zewnętrzny kwadrant pośladka lub w górną zewnętrzną część uda.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują stabilną dawkę produktu Somatuline Autogel oraz po odpowiednim przeszkoleniu, produkt może być podany samodzielnie przez pacjenta lub przez przeszkoloną osobę. W przypadku samodzielnego podania leku iniekcje należy podawać w górną, zewnętrzną powierzchnię uda.

Decyzję dotyczącą tego, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie, czy powinna je podawać przeszkolona osoba, powinien podjąć lekarz.

Niezależnie od miejsca wykonania iniekcji, nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać z sposób zdecydowany, na całą jej długość, prostopadle do powierzchni skóry.

Iniekcje należy podawać naprzemiennie po lewej i prawej stronie ciała.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na somatostatynę, pochodne peptydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lanreotyd może hamować motorykę pęcherzyka żółciowego i przyczyniać się do powstawania kamieni żółciowych. Dlatego też pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania.

Badania farmakologiczne przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wykazały, że lanreotyd, podobnie jak somatostatyna i jej analogi, może hamować wydzielanie insuliny i glukagonu. W związku z tym u pacjentów leczonych produktem Somatuline Autogel może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, a u pacjentów chorych na cukrzycę należy odpowiednio zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe.

W trakcie leczenia lanreotydem pacjentów z akromegalią obserwowano niewielkie zahamowanie czynności gruczołu tarczowego, chociaż wystąpienie klinicznej niedoczynności tarczycy jest rzadkie. O ile jest to wskazanie kliniczne, należy przeprowadzić testy oceniające czynność tarczycy.

Podczas leczenia lanreotydem u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń kardiologicznych może dojść do zwolnienia akcji serca, które jednak nie musi prowadzić do przekroczenia progu bradykardii. U pacjentów z chorobą serca przed włączeniem lanreotydu może wystąpić bradykardia zatokowa. U pacjentów z bradykardią należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia lanreotydem (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Działanie produktu Somatuline Autogel na układ pokarmowy może skutkować zmniejszeniem wchłaniania jelitowego innych leków stosowanych jednocześnie, w tym cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i lanreotydu może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyny i dlatego może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny dla zachowania jej stężeń terapeutycznych.

Interakcje z lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza są mało prawdopodobne ze względu na umiarkowane wiązanie się lanreotydu z białkami surowicy.

Ograniczone dane z literatury wskazują, że jednoczesne podawanie analogów somatostatyny i bromokryptyny może zwiększać dostępność bromokryptyny.

Jednoczesne podawanie leków indukujących bradykardię (np. beta-adrenolityków) może wywierać addytywny efekt na czynność serca, nieco zwolnioną wskutek podawania lanreotydu. Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków przy ich jednoczesnym stosowaniu.

Ograniczone dane z literatury wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450, co może wynikać z supresji hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że lanreotyd może wywierać takie działanie, inne leki o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. chinidyna, terfenadyna), należy stosować z zachowaniem ostrożności.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

#### Dane niekliniczne

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego w okresie organogenezy, związanego ze stosowaniem lanreotydu. W dawkach przewyższających terapeutyczne dawki stosowane u ludzi, u samic szczurów obserwowano zmniejszoną płodność wskutek zahamowania sekrecji GH.

#### Dane kliniczne:

Dane pochodzące z obserwacji ograniczonej liczby ciężarnych z ekspozycją na lanreotyd nie wykazały niekorzystnego działania lanreotydu na przebieg ciąży oraz zdrowie płodu i (lub) noworodka. Dotychczas nie uzyskano innych, odpowiednich danych epidemiologicznych.

Ponieważ badania na zwierzętach nie zawsze pozwalają przewidzieć odpowiedź na produkt u ludzi, lanreotyd można podawać kobietom w ciąży tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

#### Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy lanreotyd przenika do mleka ludzkiego.

Ponieważ wiele produktów przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność przy podawaniu lanreotydu kobietom karmiącym piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż ustalono, że produkt nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, podczas stosowania produktu Somatuline Autogel zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Jeżeli takie działanie niepożądane wystąpi u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z akromegalią oraz guzami neuroendokrynnymi (GEP-NET), leczonych lanreotydem, wymieniono w tabeli z podziałem na odpowiednie układy i narządy, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ ).

Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamicę żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

Profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu tego leku we wszystkich wskazaniach.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>				ropień w miejscu wstrzyknięcia

<i>Badania diagnostyczne</i>		wzrost aktywności AlAT*, nieprawidłowa aktywność AspAT*, nieprawidłowe stężenie AlAT*, wzrost stężenia bilirubiny we krwi*, wzrost stężenia glukozy we krwi*, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej*, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych**	wzrost aktywności AspAT*, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi*, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi*, spadek stężenia sodu we krwi*	
<i>Zaburzenia serca</i>		bradykardia zatokowa*		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		ból głowy, zawroty głowy, ospałość**		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wolne stolce*, ból brzucha	nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu, dyspepsja, biegunka tłuszczowa**	nieprawidłowe zabarwienie stolca*	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		łysienie, hipotrychoza*		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu**, hiperglikemia, cukrzyca		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			uderzenia gorąca*	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		astenia*, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	kamica żółciowa	poszerzenie przewodów żółciowych*		zapalenie pęcherzyka żółciowego
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			bezsennaść*	



<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból mięśniowo-szkieletowy**, ból mięśniowy**		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, nadwrażliwość)

\* na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z akromegalią

\*\* na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z guzami GEP-NET

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza; somatostatyna i analogi.

Kod ATC: H01CB03

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5, oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie produktu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania.

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindolooctowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych.

Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię.

W badaniu otwartym podawano Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni przez okres 48 tygodni grupie 90 nieleczonych wcześniej pacjentów z akromegalią ze zdiagnozowanym makrogruczolakiem przysadki. U 63% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie objętości guza o  $\geq 20\%$  (95% CI: 52%-73%). W 48 tygodniu objętość guza zmniejszona była średnio o 26,8%, stężenie hormonu wzrostu wynosiło poniżej 2,5  $\mu\text{g/l}$  u 77,8% pacjentów, a poziom IGF-1 unormował się u 50% pacjentów. U 43,5% pacjentów zaobserwowano normalizację stężenia IGF-1 przy równoczesnym stężeniu hormonu wzrostu poniżej 2,5  $\mu\text{g/l}$ . Większość pacjentów zgłaszała wyraźne złagodzenie objawów akromegalii takich jak zmęczenie, nadmierna potliwość, bóle stawów oraz obrzęk tkanek miękkich. Od 12 tygodnia zaobserwowano zarówno szybkie jak i trwałe zmniejszenie objętości guza, a także obniżenie stężenia hormonu wzrostu oraz IGF-1. Z badania wykluczeni zostali pacjenci, u których planowano przeprowadzenie operacji przysadki lub radioterapii w okresie trwania badania.

96-tygodniowe, o wyznaczonym czasie trwania, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z zastosowaniem produktu Somatuline Autogel przeprowadzono z udziałem pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi w celu oceny antyproliferacyjnego działania lanreotydu.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni (n=101) lub do grupy placebo (n=103). Randomizację stratyfikowano w zależności od uprzedniego leczenia w chwili przystąpienia do badania oraz obecności/braku progresji w chwili rozpoczęcia badania wg kryteriów RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) podczas fazy przesiewowej trwającej od 3 do 6 miesięcy.

U pacjentów występowały przerzuty oraz (lub) miejscowo zaawansowane, nieoperacyjne guzy o histologicznie potwierdzonym wysokim lub umiarkowanie wysokim stopniu zróżnicowania, umiejscowione przede wszystkim w trzustce (44,6% pacjentów), środkowej części prajelita (35,8% pacjentów), końcowej części prajelita (6,9% pacjentów) lub w innej/nieznanej lokalizacji pierwotnej (12,7% pacjentów).

U 69% pacjentów z guzami GEP-NET stwierdzono 1. stopień zaawansowania choroby (G1), zdefiniowany jako indeks proliferacyjny Ki67  $\leq 2\%$  (50,5% całkowitej populacji pacjentów) lub indeks mitotyczny  $<2$  mitozy/10 HPF (18,5% całkowitej populacji pacjentów), a u 30% pacjentów stopień zaawansowania guzów GEP-NET był niższy i mieścił się w dolnym zakresie 2. stopnia (G2) (zdefiniowany jako indeks Ki67  $> 2\% - \leq 10\%$ ). W przypadku 1% pacjentów informacja dotycząca stopnia zaawansowania guza była niedostępna. Do badania nie włączono pacjentów z guzami GEP-NET G2 z wyższym indeksem proliferacji komórkowej (Ki 67  $>10\% - \leq 20\%$ ) oraz pacjentów z guzami neuroendokrynnymi GEP G3 (indeks Ki 67  $> 20\%$ ).

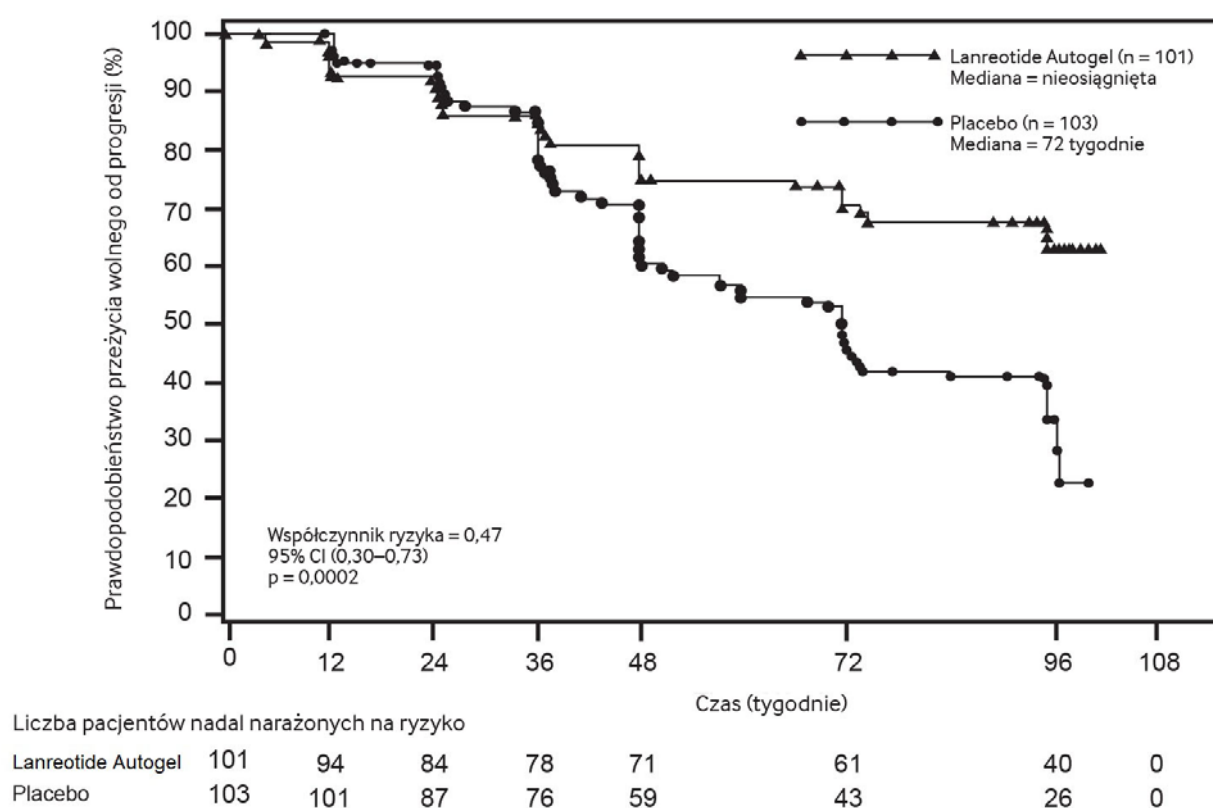
Ogółem, u 52,5% pacjentów stopień zajęcia wątroby wynosił  $\leq 10\%$ , u 14,5%  $> 10$  i  $\leq 25\%$ , a u 33% pacjentów wynosił on  $>25\%$ .

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS) zdefiniowany jako czas do wystąpienia progresji wg kryteriów RECIST 1.0 lub zgonu w okresie 96 tygodni od pierwszego podania produktu. Analiza PFS opierała się na niezależnej, radiologicznej ocenie progresji przeprowadzonej centralnie.

Tabela 1: Dane skuteczności z badania fazy III

Mediana czasu wolnego od progresji (tygodnie)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu	Wartość p
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 tygodni	72,00 tygodnie (95% CI: 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

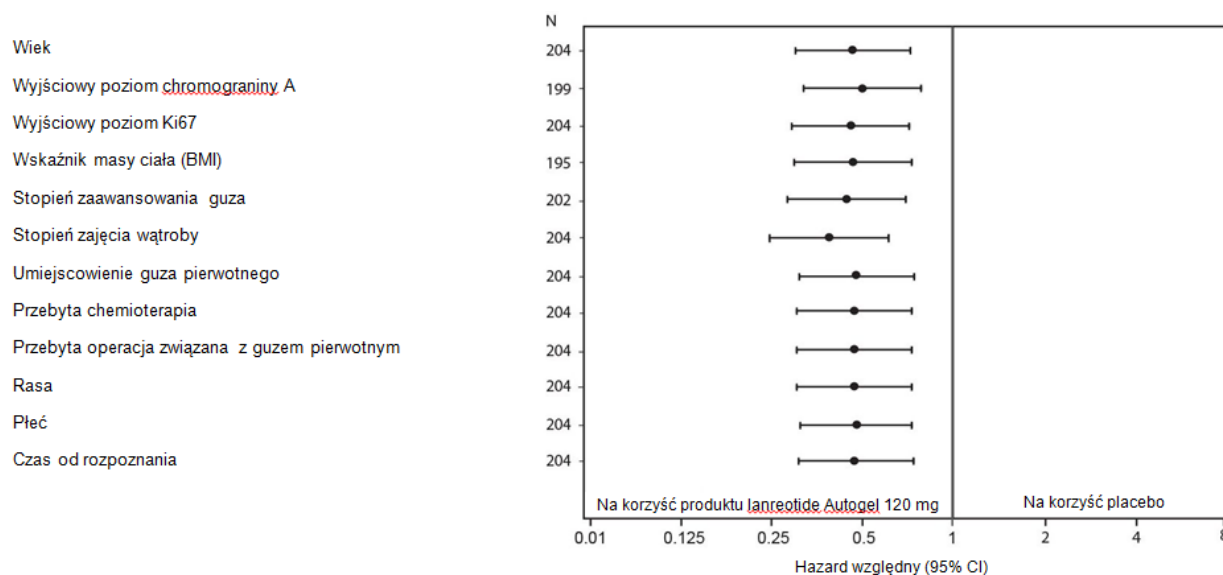
Rycina 1: Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji guza



Korzystne działanie lanreotydu w zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu było spójne niezależnie od umiejscowienia guza pierwotnego, stopnia zajęcia wątroby, uprzedniej chemioterapii, wyjściowej wartości Ki67, stopnia zaawansowania guza lub innych parametrów przedstawionych na Ryc. 2.

Klinicznie istotne korzyści z leczenia Somatuline Autogel obserwowano u pacjentów z guzami trzustki, środkowej części prąjelita i innym/nieznanym ogniskiem pierwotnym, jak i w całej populacji badania. Ograniczona liczba pacjentów z guzami końcowej części prąjelita (14/204) przyczyniała się do trudności w interpretacji wyników w tej podgrupie. Dostępne dane wskazują na brak korzyści ze stosowania lanreotydu u tych pacjentów.

Rycina 2 – Wyniki analizy PFS metodą z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa



Uwaga: Wszystkie wartości HR są współczynnikami ryzyka dla **lanreotide Autogel** względem placebo. Wyniki uzyskane dla współmiennych pochodzą z osobnych modeli proporcjonalnego ryzyka **Coxa** uwzględniających terapię, progresję początkową, przebyte leczenie w chwili przystąpienia do badania oraz czynnik oznaczony na osi pionowej.]

Zmiana terapii z placebo na Somatuline Autogel w otwartym przedłużeniu badania miała miejsce u 45,6% (47/103) pacjentów.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Somatuline Autogel we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w akromegalii i gigantyzmie przysadkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2). Europejska Agencja Leków wymieniła guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (z wyłączeniem nerwiaka płodowego, nerwiaka płodowego zwojowego i guza chromochłonnego nadnerczy) w wykazie klas objętych zwolnieniem.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu lanreotydu zdrowym ochotnikom obserwuje się ograniczoną dystrybucję pozanaczyniową, przy czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 16,1 l. Całkowity klirens wynosił 23,7 l/h, końcowy okres półtrwania – 1,14 godziny, a średni czas pozostawania lanreotydu w organizmie – 0,68 godziny.

Badania oceniające wydalanie wskazują, że mniej niż 5% lanreotydu wydalane jest z moczem i mniej niż 0,5% w kale, co wskazuje na niewielkie wydalanie z żółcią.

Po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg zdrowym ochotnikom stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 4,25, 8,39 i 6,79 ng/ml. Takie wartości C<sub>max</sub> osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 8, 12 i 7 godzinach (wartości średnie). Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu, z połowicznym okresem końcowej eliminacji, wynoszącym odpowiednio 23,3, 27,4 i 30,1 dni. 4 tygodnie po podaniu produktu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,9, 1,11 i 1,69 ng/ml. Bezwzględna biodostępność wynosiła 73,4, 69,0 i 78,4%.

Po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg pacjentom z akromegalią stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 1,6, 3,5 i 3,1 ng/ml. Takie wartości C<sub>max</sub> osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 6, 6 i 24 godzinach. Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu. 4 tygodnie po podaniu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,7, 1,0 i 1,4 ng/ml.

Stabilne stężenie lanreotydu zostaje osiągnięte przeciętnie po podaniu 4 iniekcji co 4 tygodnie. Po podaniu powtarzanych dawek co 4 tygodnie przeciętne wartości  $C_{max}$  w stanie stabilnym wynosiły 3,8, 5,7 i 7,7 ng/ml dla Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg, przeciętne uzyskane wartości  $C_{min}$  wynosiły 1,8, 2,5 i 3,8 ng/ml. Wskaźnik fluktuacji „*peak trough*” był umiarkowany i mieścił się w zakresie od 81 do 108%.

Obserwowano liniową kinetykę uwalniania lanreotydu po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90, 120 mg u pacjentów z akromegalią.

Najniższe stężenie lanreotydu w surowicy uzyskane po trzech głębokich podskórnych podaniach produktu Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg, podawanych co 28 dni, jest podobne do najniższego stężenia lanreotydu uzyskanego u chorych na akromegalię wcześniej leczonych domięśniowym podaniem lanreotydu 30 mg w postaci mikrocząsteczek o przedłużonym uwalnianiu (Somatuline PR) odpowiednio co 14, 10, 7 dni.

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej 290 pacjentów z guzami GEP-NET przyjmujących Somatuline Autogel 120 mg obserwowano początkowe szybkie uwalnianie ze średnimi wartościami  $C_{max}$  wynoszącymi  $7,49 \pm 7,58$  ng/ml już w pierwszym dniu po wykonaniu jednej iniekcji. Stężenia w fazie stacjonarnej były osiągane po wykonaniu 5 iniekcji produktu Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni i utrzymywały się aż do końcowej oceny (maksymalnie 96 tygodni po pierwszej iniekcji). W stanie stacjonarnym średnie wartości  $C_{max}$  wynosiły  $13,9 \pm 7,44$  ng/ml, a średnie minimalne stężenia w surowicy wynosiły  $6,56 \pm 1,99$  ng/ml. Średni pozorny okres półtrwania wynosił  $49,8 \pm 28,0$  dni.

#### Niewydolność nerek i (lub) wątroby

U osób z ciężką niewydolnością nerek stwierdza się około 2-krotny spadek całkowitego klirensu lanreotydu w surowicy, a w konsekwencji wzrost okresu półtrwania i AUC. U osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby obserwuje się redukcję klirensu (30%). U osób z niewydolnością wątroby o wszystkich stopniach zaawansowania wzrasta objętość dystrybucji i średni czas obecności leku w organizmie.

Nie zaobserwowano wpływu na klirens lanreotydu w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z guzami GEP-NET, w tym 165 osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (odpowiednio 106 i 59) leczonych produktem Somatuline Autogel. Nie badano pacjentów z guzami GEP-NET z ciężką niewydolnością nerek. Nie badano pacjentów z guzami GEP-NET z niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh).

U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, gdyż oczekiwane w tych populacjach stężenia lanreotydu w surowicy mieszczą się w zakresie bezpiecznie tolerowanym przez osoby zdrowe.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku stwierdza się wydłużenie okresu półtrwania i średniego czasu obecności leku w organizmie, w porównaniu do młodych, zdrowych osób. U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, gdyż oczekiwane w tych populacjach stężenia lanreotydu w surowicy mieszczą się w zakresie bezpiecznie tolerowanym przez osoby zdrowe.

Nie zaobserwowano wpływu wieku na klirens i objętość dystrybucji lanreotydu w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z guzami GEP-NET, w tym 122 osób w wieku 65–85 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

- W badaniach rakotwórczości, przeprowadzonych u szczurów i myszy, nie zaobserwowano zmian nowotworowych w dawkach przewyższających dawki terapeutyczne u ludzi. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania guzów podskórnych w miejscach iniekcji, prawdopodobnie wskutek zwiększonej częstości dawkowania u zwierząt (codziennie), w porównaniu do dawkowania co miesiąc u ludzi; stąd obserwacja ta może nie być istotna klinicznie.

- W standardowych zestawach testów *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono potencjału genotoksycznego lanreotydu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań

Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po otwarciu laminowanej torebki ochronnej produkt należy podać jak najszybciej.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Po wyjęciu z lodówki produkt pozostawiony w zamkniętej torebce może zostać ponownie umieszczony w lodówce w celu dalszego przechowywania i późniejszego użycia, pod warunkiem, że jest przechowywany nie dłużej niż 24 godziny, w temperaturze poniżej 40° C, a liczba takich wahań temperatury nie przekracza trzech.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka (z przezroczystego polipropylenu) z dopasowanym automatycznym systemem zabezpieczającym, igłą (1,2 mm x 20 mm) (ze stali nierdzewnej), plastikową osłonką igły (LDPE) oraz zatyczką (z gumy bromobutyłowej). Ampułko-strzykawka jest zapakowana w laminowaną torebkę (politetraftalan etylenu/aluminium/polietylen) oraz pudełko tekturowe.

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml z igłą i automatycznym systemem zabezpieczającym.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest gotowy do użycia.

Do natychmiastowego jednorazowego podania po pierwszym otwarciu opakowania.

Ważne, aby iniekcje produktu wykonywać dokładnie według instrukcji podanych w ulotce informacyjnej.

Nie należy stosować produktu, jeśli laminowana torebka jest uszkodzona lub otwarta.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ipsen Pharma  
65 Quai Georges Gorse  
92100 Boulogne Billancourt  
Francja

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Somatuline AUTOGEL, 60 mg: Pozwolenie nr 10944  
Somatuline AUTOGEL, 90 mg: Pozwolenie nr 10945  
Somatuline AUTOGEL, 120 mg: Pozwolenie nr 10946

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.09.2018

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**



▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 71,45 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka.

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 7,5 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żylniej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyień w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.



Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i półpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\,000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\,000/\text{mm}^3$  do  $200\,000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

##### Mechanizm działania

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

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

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

##### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2    Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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



### Czerwienica prawdziwa

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

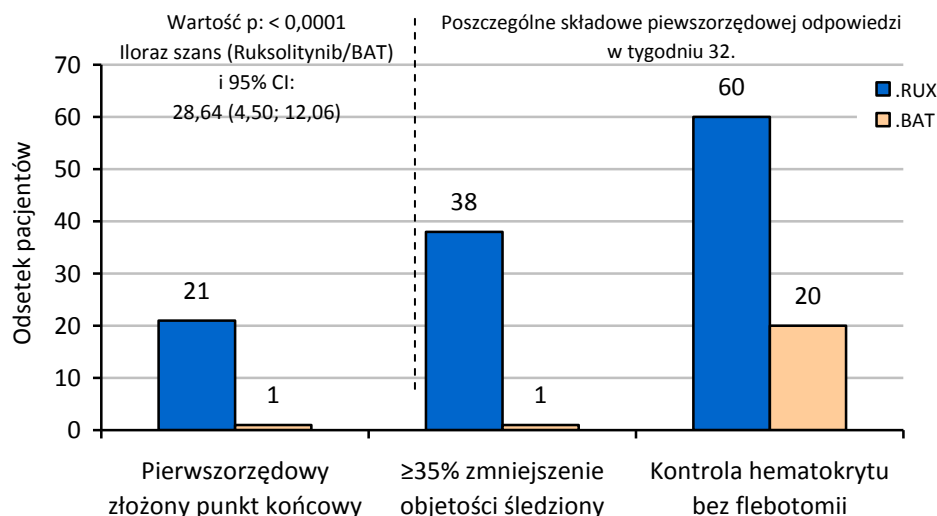
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany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

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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędkowego punktu końcowego w tygodniu 32.**



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniiowość lub nieliniiowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznym myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/001  
EU/1/12/773/004-006

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 10 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 142,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 9,3 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żylniej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### Przerwanie leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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



### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i półpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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



## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

#### Czerwienica prawdziwa

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

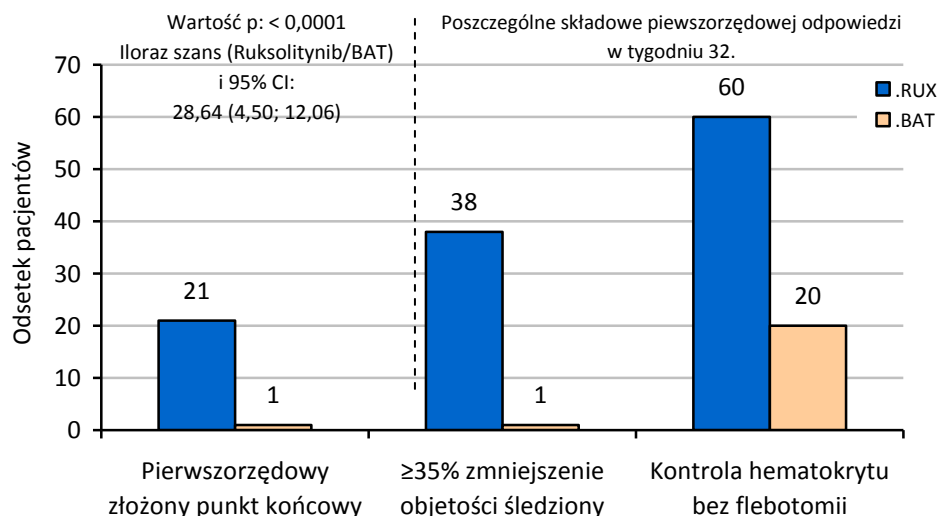
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany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

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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

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



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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



### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/013-016

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 15 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 214,35 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Owalne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 15,0 x 7,0 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm<sup>3</sup> a 200 000/mm<sup>3</sup> oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm<sup>3</sup>. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm<sup>3</sup> a <100 000/mm<sup>3</sup>. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm<sup>3</sup> lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm<sup>3</sup>. U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiegokolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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



Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i pólpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.



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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

### Czerwienica prawdziwa

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

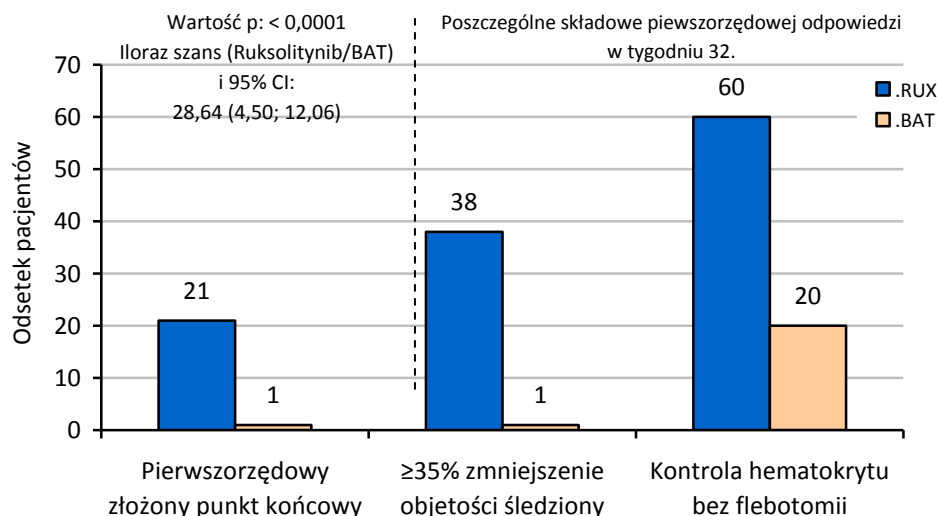
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany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

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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

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



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/002  
EU/1/12/773/007-009

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 20 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 285,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Podługne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 16,5 x 7,4 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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



## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.



Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i pólpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).



**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

### Czerwienica prawdziwa

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

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

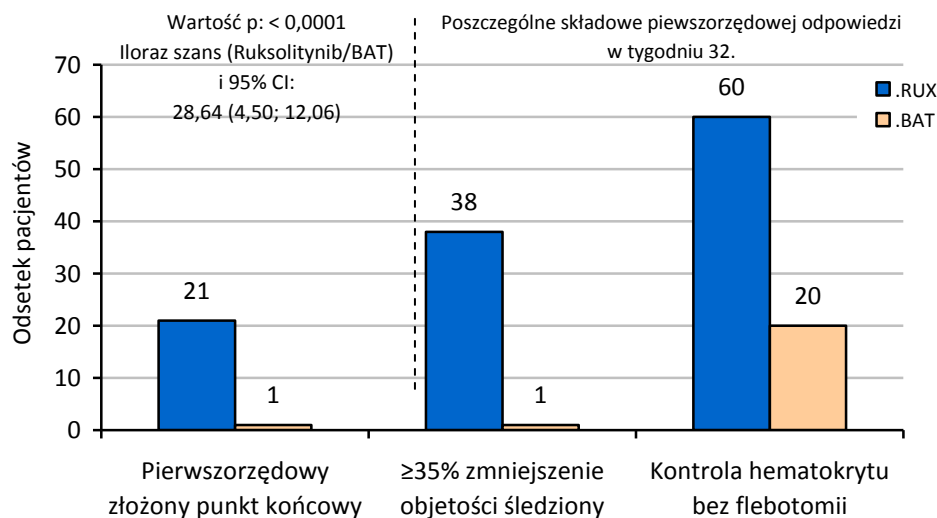
Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).



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



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniiowość lub nieliniiowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznym myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/003  
EU/1/12/773/010-012

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 9 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu odnowienia.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Co rok należy przedstawiać dane dotyczące monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z fazy rozszerzonej badań INCB 18424-351 i INC424A2352, uwzględniając dane dotyczące punktów końcowych związanych z czasem (przeżycie całkowite, przeżycie bez postępu choroby i przeżycie bez białaczki).	Co rok aż do momentu zrównania z datą europejskiego dopuszczenia do obrotu
Badanie dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia w celu przedstawienia długoterminowych danych skuteczności i bezpieczeństwa ruxolitynibu włączając w to odpowiedzi (późne), czas trwania odpowiedzi (różnorodnych), jak również zgłoszenia zdarzeń niepożądanych włączając transformację hematologiczną i wtórne nowotwory złośliwe dotyczące badania B2301.	Tydzień 80 CSR: czerwiec 2015  Ostateczny CSR: grudzień 2019

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 5 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/004	14 tabletek
EU/1/12/773/005	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 5 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/013

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 10 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/014	14 tabletek
EU/1/12/773/015	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 10 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 15 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/007	14 tabletek
EU/1/12/773/008	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 20 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/010	14 tabletek
EU/1/12/773/011	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Jakavi 5 mg tabletki**  
**Jakavi 10 mg tabletki**  
**Jakavi 15 mg tabletki**  
**Jakavi 20 mg tabletki**  
ruksolitynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi
3. Jak stosować lek Jakavi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jakavi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje

Lek Jakavi zawiera substancję czynną ruksolitynib.

Jakavi jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z powiększeniem śledziony lub objawami związanymi z włóknieniem szpiku, które jest rzadką postacią nowotworu krwi.

Jakavi jest również stosowany w leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem.

### Jak działa lek Jakavi

Jedną z cech włóknienia szpiku jest powiększenie śledziony. Włóknienie szpiku jest zaburzeniem szpiku kostnego, w którym szpik jest zastępowany przez tkankę bliznowatą. Nieprawidłowy szpik nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej liczby prawidłowych komórek krwi, w wyniku czego dochodzi do znacznego powiększenia śledziony. Hamując aktywność pewnych enzymów (zwanymi kinazami Janusowymi), lek Jakavi może spowodować zmniejszenie śledziony u pacjentów z włóknieniem szpiku oraz złagodzenie takich objawów, jak gorączka, nocne poty, ból kości i utrata masy ciała u pacjentów z włóknieniem szpiku. Lek Jakavi może pomóc w zmniejszaniu ryzyka poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

Czerwieńca prawdziwa jest zaburzeniem czynności szpiku kostnego, w którym szpik produkuje zbyt wiele krwinek czerwonych. W wyniku zwiększonej ilości krwinek czerwonych krew staje się gęstsza. Jakavi może złagodzić objawy, zmniejszyć wielkość śledziony i objętość krwinek czerwonych wytwarzanych w organizmie pacjentów z czerwieńcą prawdziwą poprzez wybiórczą blokadę enzymów zwanych kinazami Janusowymi (JAK1 i JAK2) i w ten sposób zmniejszyć ryzyko poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

W razie jakichkolwiek pytań o sposób działania leku Jakavi lub o przyczynę przepisania tego leku pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi**

Należy uważnie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych podanych w tej ulotce.

### **Kiedy nie stosować leku Jakavi:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na ruksolitynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który zdecyduje czy pacjent powinien rozpocząć leczenie lekiem Jakavi.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania Jakavi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zakażenia. Może zająć konieczność wyleczenia zakażenia przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jakavi. Ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej przez pacjenta gruźlicy, jeśli miało to miejsce, a także o ewentualnym bliskim kontakcie z osobą, która choruje obecnie lub przebyła gruźlicę. Lekarz może zlecić badania, w celu sprawdzenia, czy pacjent choruje obecnie na gruźlicę. Ważne jest, by powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent kiedykolwiek w przeszłości chorował na zapalenie wątroby typu B.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z nerkami. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z wątrobą obecnie lub w przeszłości. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki (patrz punkt „Inne leki i lek Jakavi”).
- jeśli pacjent kiedykolwiek wcześniej chorował na gruźlicę.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wcześniej występował rak skóry.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą podczas leczenia lekiem Jakavi:

- jeśli u pacjenta wystąpią niespodziewane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niecodzienne zmęczenie, duszności podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa bledność skóry lub częste zakażenia (są to objawy zaburzeń krwi).
- jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń.
- jeśli u pacjenta występuje przewlekły kaszel z plwociną podbarwioną krwią, gorączka, poty nocne i utrata masy ciała (to mogą być objawy gruźlicy).
- jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących objawów albo zauważy je osoba przebywająca z pacjentem: dezorientacja lub trudności z myśleniem, utrata równowagi lub trudności w chodzeniu, niezdolność, trudności w mówieniu, zmniejszenie siły lub osłabienie jednej części ciała, niewyraźne widzenie i (lub) utrata widzenia. To mogą być objawy poważnej infekcji mózgu, a lekarz może zasugerować dalsze badania i obserwację.
- jeśli wystąpi bolesna wysypka skórna z obecnością pęcherzy (są to objawy półpaśca).
- jeśli pacjent zauważy zmiany skórne. Może to wymagać dalszej obserwacji, ponieważ zgłaszano występowanie pewnych typów raka skóry (nieczerniakowego).



### Badania krwi

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Jakavi lekarz wykona badania krwi, aby ustalić najlepszą dawkę początkową dla danego pacjenta. Podczas leczenia konieczne będą dalsze badania krwi, dzięki którym lekarz będzie kontrolował liczbę komórek krwi (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi) w organizmie, oceni reakcję pacjenta na leczenie, a także sprawdzi, czy lek Jakavi wywiera niepożądany wpływ na te komórki. Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku lub przerwanie leczenia.

### Przerwanie stosowania leku Jakavi

Po przerwaniu leczenia lekiem Jakavi objawy włóknienia szpiku mogą powrócić. Lekarz może zdecydować o codziennym, stopniowym zmniejszaniu dawki leku Jakavi przed całkowitym odstawieniem leku.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy podawać tego leku dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ stosowanie leku Jakavi u dzieci nie było badane.

### **Lek Jakavi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, by powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregokolwiek z niżej wymienionych leków, zawierających jedną z następujących substancji czynnych, ponieważ w takiej sytuacji lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku Jakavi.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Jakavi:

- Niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich leki stosowane w leczeniu chorób grzybiczych (takie jak ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol i worikonazol), leki stosowane w leczeniu pewnych rodzajów zakażeń bakteryjnych (antybiotyki takie jak klarytromycyna, telitromycyna, ciprofloksacyna lub erytromycyna), leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, w tym zakażenia HIV/AIDS (takie jak apranewir, atazanawir, indinawir, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir), leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu C (boceprewir, telaprewir).
- Nefazodon, lek stosowany w leczeniu depresji.
- Mibefradyl lub diltiazem, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia i przewlekłej duszności bolesnej.
- Cymetydyna, lek stosowany w leczeniu zgagi.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Jakavi:

- Awasimib, lek stosowany w chorobach serca.
- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital i inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu napadów padaczkowych.
- Rifabutin lub ryfampicyna, leki stosowane w leczeniu gruźlicy (TB).
- Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

**Podczas przyjmowania leku Jakavi** nigdy nie należy rozpoczynać leczenia nowym lekiem bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, który przepisał lek Jakavi. Dotyczy to leków dostępnych na receptę, leków dostępnych bez recepty oraz leków ziołowych i leków stosowanych w medycynie niekonwencjonalnej.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy przyjmować leku Jakavi podczas ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia lekiem Jakavi.

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Jakavi. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy po przyjęciu leku Jakavi, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Jakavi zawiera laktozę**

Lek Jakavi zawiera laktozę (cukier obecny w mleku). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować lek Jakavi**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Jakavi zależy od liczby komórek krwi u danego pacjenta. Lekarz określi liczbę komórek krwi u danego pacjenta i ustali najlepszą dawkę, zwłaszcza u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek.

- Zalecana dawka początkowa we włóknieniu szpiku to 15 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę, w zależności od wyniku badania krwi pacjenta.
- Zalecana dawka początkowa w czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg dwa razy na dobę, w zależności od wyników morfologii krwi.
- Maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Lekarz zawsze poinformuje pacjenta ile tabletek leku Jakavi należy przyjąć.

Podczas leczenia lekarz może zalecić zmniejszenie lub zwiększenie dawki leku, jeśli okaże się to konieczne na podstawie wyników badań krwi, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami lub jeśli pacjent wymaga także leczenia pewnymi innymi lekami.

Pacjenci dializowani powinni przyjmować jedną pojedynczą dawkę lub dwie oddzielne dawki leku Jakavi wyłącznie w dniach dializy, po zakończeniu dializy. Lekarz poinformuje pacjenta czy należy przyjąć jedną czy dwie dawki i ile tabletek należy przyjąć na każdą dawkę.

Lek Jakavi należy przyjmować codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez.

Należy kontynuować leczenie lekiem Jakavi tak długo, jak to zalecił lekarz. Jest to leczenie długotrwałe.

Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby upewnić się, że leczenie daje pożądane efekty.

W razie pytań o to, jak długo przyjmować lek Jakavi, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane (np. zaburzenia krwi), lekarz może zdecydować o zmianie ilości przyjmowanego leku Jakavi lub o przerwaniu przyjmowania leku Jakavi na pewien czas.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Jakavi**

W razie przypadkowego przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Jakavi, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Pominięcie zastosowania leku Jakavi**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek Jakavi powinien po prostu przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Jakavi**

W przypadku przerwania leczenia lekiem Jakavi objawy związane z włóknieniem szpiku mogą powrócić. Dlatego nie należy przerywać leczenia lekiem Jakavi bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych leku Jakavi to działania łagodne lub umiarkowane i na ogół ustępują one po kilku dniach lub kilku tygodniach leczenia.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi jedno z następujących działań niepożądanych. Niektóre z nich są bardzo częste (mogą występować u ponad 1 na 10 osób), inne są częste (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 osób):

- wszelkie objawy krwawienia w mózgu, takie jak nagłe zmiany świadomości, uporczywy ból głowy, drętwienie, mrowienie, osłabienie lub porażenie (często)
- wszelkie objawy krwawienia w żołądku lub jelitach, jak np. oddawanie czarnych lub podbarwionych krwią stolców lub krwawe wymioty (często)
- nieoczekiwane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niewytłumaczone zmęczenie, duszność podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa błądliwość skóry lub częste zakażenia (możliwe objawy zaburzeń krwi) (bardzo często)
- bolesna wysypka skórna z pęcherzami (są to objawy półpaśca) (często)
- gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń (bardzo często)
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*), mała liczba krwinek białych (*neutropenia*) lub mała liczba płytek krwi (*trombocytopenia*) (bardzo często)

Inne działania niepożądane leku Jakavi

Bardzo często:

- duże stężenie cholesterolu lub tłuszczu we krwi (*hipertrójglicerydemia*)
- nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
- zawroty głowy
- bóle głowy
- zakażenia układu moczowego
- przyrost masy ciała

Często:

- częste oddawanie gazów
- zaparcia
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*), które może być także przyczyną zawrotów głowy i bólu głowy

Niezbyt często:

- gruźlica

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Jakavi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym, etykiecie butelki i blistrze po „EXP”. Jeśli tabletki produktu Jakavi są pakowane w butelkę, muszą być zużyte w ciągu 1 miesiąca po otwarciu butelki.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Jakavi**

- Substancją czynną leku Jakavi jest ruksolitynib.
- Każda tabletka leku Jakavi 5 mg zawiera 5 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 10 mg zawiera 10 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 15 mg zawiera 15 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 20 mg zawiera 20 mg ruksolitynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, stearynian magnezu, koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu, sodowy glikolan skrobi, powidon, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna.

### **Jak wygląda lek Jakavi i co zawiera opakowanie**

Lek Jakavi 5 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 10 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 15 mg tabletki to białe lub prawie białe, owalne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 20 mg tabletki to białe lub prawie białe, podługne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Tabletki Jakavi są dostarczane w

- blistry zawierające 14 lub 56 tabletek lub opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek;
- plastikowe butelki zawierające 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**Wytwórca**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 5 mg tabletki  
Jakavi 10 mg tabletki  
Jakavi 15 mg tabletki  
Jakavi 20 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Jakavi 5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 71,45 mg laktozy jednowodnej.

### Jakavi 10 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 142,90 mg laktozy jednowodnej.

### Jakavi 15 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 214,35 mg laktozy jednowodnej.

### Jakavi 20 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 285,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

### Jakavi 5 mg tabletki

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 7,5 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

### Jakavi 10 mg tabletki

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 9,3 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

### Jakavi 15 mg tabletki

Owalne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 15,0 x 7,0 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.



#### Jakavi 20 mg tabletki

Podłużne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 16,5 x 7,4 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

#### Czerwienica prawdziwa (ang. *Polycythaemia vera* - PV)

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

#### Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)

Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

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

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

#### Dawkowanie

##### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi we włóknieniu szpiku (MF) jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi (patrz Tabela 1):

**Tabela 1 Dawki początkowe we włóknieniu szpiku**

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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej (PV) wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GvHD) wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Jakavi można dodać do nieprzerwanego leczenia kortykosteroidami i (lub) inhibitorami kalcyneuryny (ang. *calcineurin inhibitors*, CNI).

#### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku.

#### *Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa*

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

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

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

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie podczas leczenia do wartości podanych w Tabeli 2, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości.

**Tabela 2 Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku małopłytkowości u pacjentów z MF**

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

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

### *Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi*

Zmniejszenie dawki i czasowe przerwanie leczenia mogą być konieczne u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej po standardowym leczeniu wspomagającym, obejmującym czynniki wzrostu, leczenie przeciwnieinfekcyjne i przetoczenia. Zaleca się zmniejszenie dawki o jeden poziom (z 10 mg dwa razy na dobę do 5 mg dwa razy na dobę lub z 5 mg dwa razy na dobę do 5 mg raz na dobę). U pacjentów nietolerujących produktu leczniczego Jakavi w dawce 5 mg raz na dobę leczenie należy przerwać. Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3 Zalecenia dotyczące dawkowania podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej**

<b>Parametr laboratoryjny</b>	<b>Zalecenia dotyczące dawkowania</b>
Liczba płytek krwi $<20\,000/\text{mm}^3$	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.
Liczba płytek krwi $<15\,000/\text{mm}^3$	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ , następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ do $<750/\text{mm}^3$	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi o jeden poziom. Wznowić podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC $>1\,000/\text{mm}^3$ .
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<500/\text{mm}^3$	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi do czasu, gdy ANC wyniesie $>500/\text{mm}^3$ , następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom. Jeśli ANC $>1\,000/\text{mm}^3$ , podawanie można wznowić od dawki początkowej.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej niespowodowane przez GvHD (bez GvHD w wątrobie)	$>3,0$ do $5,0 \times$ górna granica normy (GGN): Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi od dawki zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości $\leq 3,0 \times$ GGN.
	$>5,0$ do $10,0 \times$ GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi na okres do 14 dni, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0 \times$ GGN. Jeśli bilirubina całkowita $\leq 3,0 \times$ GGN podawanie można wznowić od aktualnie stosowanej dawki. Jeśli nie osiągnięto wartości $\leq 3,0 \times$ GGN po 14 dniach, wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
	$>10,0 \times$ GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0 \times$ GGN, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej spowodowanej przez GvHD (GvHD w wątrobie)	$>3,0 \times$ GGN: Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi w dawce zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0 \times$ GGN.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub podwójnych inhibitorów CYP2C9/3A4

Jeśli ruksolitynib jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg na dobę.

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i GvHD i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia ruksolitynibem pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żylniej (patrz punkt 5.2).

Brak danych dotyczących pacjentów z GvHD i ESRD.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z MF i wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. U pacjentów z PV zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia ruksolitynibem powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę ruksolitynibu można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

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

U dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) z GvHD, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi potwierdzają dowody z randomizowanych badań III fazy REACH2 i REACH3. Dawka produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży z GvHD w wieku 12 lat i starszych jest taka sama, jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.

#### Przerwanie leczenia

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

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

W przypadku GvHD można rozważyć zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi u pacjentów z odpowiedzią na leczenie i po przerwaniu stosowania kortykosteroidów. Zaleca się zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi o 50% co dwa miesiące. Jeśli przedmiotowe i podmiotowe objawy GvHD wystąpią ponownie w trakcie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego Jakavi, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Ciąża i laktacja.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Mielosupresja

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

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

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

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

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

### Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi występowały ciężkie zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, grzybicze, wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne. Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń.

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

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

### Półpasiec

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

### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC), w tym raka podstawnokomórkowego, raka płaskonabłonkowego i raka z komórek Merkla. U większości pacjentów z MF i PV, w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

### Nieprawidłowe/podwyższone stężenie lipidów

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

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

### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

### Substancje pomocnicze

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

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

#### *Inhibitory CYP3A4*

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

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

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

#### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

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

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



## Induktory enzymów

Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*))

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

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

Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna, erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

## Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone

znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

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

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### Włóknienie szpiku

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

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

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

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

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

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

#### Czerwienica prawdziwa

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

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

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

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

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

#### Ostra GvHD

Najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych zidentyfikowane jako działania niepożądane leku obejmowały małopłytkowość (85,2%), niedokrwistość (75,0%) i neutropenię (65,1%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 47,7% pacjentów (stopień 4. nie miał zastosowania wg CTCAE w. 4.03). Małopłytkowość stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów.

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie cytomegalowirusem (CMV) (32,3%), posocznica (25,4%) i zakażenia dróg moczowych (17,9%).

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych zidentyfikowanymi jako działania niepożądane była zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (54,9%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,3%) i hipercholesterolemia (49,2%). Większość działań była nasiloną w stopniu 1. i 2.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 29,4% pacjentów.

#### Przewlekła GvHD

Najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość, hipercholesterolemia i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych zidentyfikowane jako działania niepożądane obejmowały niedokrwistość (68,6%), małopłytkowość (34,4%) i neutropenię (36,2%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 14,8% pacjentów (stopień 4. nie miał zastosowania wg CTCAE w. 4.03). Neutropenię stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 9,5% i 6,7% pacjentów.

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie (15,0%), ból głowy (10,2%) i zakażenia dróg moczowych (9,3%).

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych zidentyfikowanymi jako działania niepożądane były: hipercholesterolemia (52,3%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,2%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (43,1%). Większość działań była nasilona w stopniu 1. i 2.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 18,1% pacjentów.

#### Tabelaryczny spis działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

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

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi u pacjentów z ostrą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH2, uwzględniając dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem Jakavi (n=152) i pacjentów, którzy otrzymywali produkt Jakavi po zmianie leczenia z grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię (ang. *best available therapy*, BAT) (n=49). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane przydzielono do odpowiednich kategorii częstości, wyniosła 8,9 tygodnia (zakres od 0,3 do 66,1 tygodnia).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi u pacjentów z przewlekłą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH3, uwzględniając dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem Jakavi (n=165) i pacjentów, którzy otrzymywali produkt Jakavi po zmianie leczenia z BAT (n=61). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane przydzielono do odpowiednich kategorii częstości, wyniosła 41,4 tygodnia (zakres od 0,7 do 127,3 tygodnia).

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych u pacjentów z MF i PV (Tabela 4) oraz u pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD (Tabela 5) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 4 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy u pacjentów z MF i PV**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>d</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Półpasiec <sup>d</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie płuc	Bardzo często	Często
Posocznica	Często	Niezbyt często
Gruźlica	Niezbyt często	Częstość nieznana <sup>e</sup>
Reaktywacja HBV	Częstość nieznana <sup>e</sup>	Niebyt często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>a,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>a</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>a</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Bardzo często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>a</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Często
Pancytopenia <sup>a,b</sup>	Często	Często
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Bardzo często	Często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	Niezbyt często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Bardzo często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Hipercholesterolemia <sup>a</sup> dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>a</sup> dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Przyrost masy ciała	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często
Wzdęcia z oddawaniem gazów	Często	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>a</sup>		
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>a</sup>		
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie nowych lub większych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi. <sup>b</sup> Pancytopenia jest określana jako poziom hemoglobiny <100 g/l, liczba płytek krwi <100x10 <sup>9</sup> /l oraz liczba neutrofili <1,5x10 <sup>9</sup> /l (lub obniżenie stężenia krwinek białych stopnia 2, jeżeli nie ma danych na temat stężenia neutrofilów), jednocześnie w tej samej ocenie laboratoryjnej. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu. <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Działania niepożądane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.		

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

**Tabela 5 Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach III fazy nad GvHD**

	<b>Ostra GvHD (badanie REACH2)</b>	<b>Przewlekła GvHD (badanie REACH3)</b>
<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Kategoria częstości</b>	<b>Kategoria częstości</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia CMV	Bardzo często	Często
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE <sup>3</sup>	Bardzo często	Często
Posocznica	Bardzo często	-
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	Bardzo często	-
Zakażenia dróg moczowych	Bardzo często	Często
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	Często	Często
Zakażenia wirusem BK	-	Często
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	-	Niezbyt często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Małopłytkowość <sup>1</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość <sup>1</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>1</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Pancytopenia <sup>1,2</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Hipercholesterolemia <sup>1</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Często	Niezbyt często
Przyrost masy ciała	-	Często
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	-	N/A <sup>5</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Ból głowy	Często	Bardzo często
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	Niezbyt często	Często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	Często	Często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Zwiększona aktywność lipazy <sup>1</sup>	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Niezbyt często
Zwiększona aktywność amylazy <sup>1</sup>	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Często
Nudności	Bardzo często	-
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	Niezbyt często	-
Zaparcia	-	Często
Stopnia $\geq 3$ . wg CTCAE	-	N/A <sup>5</sup>

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej <sup>1</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej <sup>1</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	N/A <sup>5</sup>	Niezbyt często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej <sup>1</sup>	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi <sup>1</sup>	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	N/A <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Częstość opiera się na nowych lub ulegających pogorszeniu odchyleniach w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi. <sup>2</sup> Pancytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny <100 g/l, liczbę płytek krwi <100 x 10 <sup>9</sup> /l i liczbę granulocytów obojętnochłonnych <1,5 x 10 <sup>9</sup> /l (lub małą liczbę białych krwinek stopnia 2., jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie była znana), jednocześnie w tym samym badaniu laboratoryjnym. <sup>3</sup> CTCAE wersja 4.03. <sup>4</sup> Posocznica stopnia ≥3. obejmuje 20 (10%) zdarzeń stopnia 5. <sup>5</sup> N/A, nie dotyczy: nie zgłoszono żadnych przypadków.		

#### Opis wybranych działań niepożądanych leku

##### Niedokrwistość

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

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

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

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

W badaniach III fazy nad ostrą i przewlekłą GvHD niedokrwistość stopnia 3. wg CTCAE zgłoszono odpowiednio u 47,7% i 14,8% pacjentów.



### Małopłytkowość

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\,000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym ruksolitynib oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\,000/\text{mm}^3$  do  $200\,000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

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

W badaniu III fazy nad ostrą GvHD małopłytkowość stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza (5,9% i 10,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD.

### Neutropenia

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

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

W badaniu III fazy nad ostrą GvHD, neutropenię stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 17,9% i 20,6% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. była mniejsza (9,5% i 6,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD.

### Krwawienie

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

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z MF skumulowana częstość występowania zdarzeń krwawienia zwiększała się proporcjonalnie do wydłużenia czasu obserwacji. Wylewy podskórne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwawienia (33,3%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego były zgłaszane odpowiednio u 1,3% i 10,1% pacjentów.

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

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

W porównawczym okresie badania III fazy z ostrą GvHD zdarzenia krwawienia były zgłaszane u 25,0% i 22,0% pacjentów odpowiednio z grupy otrzymującej ruksolitynib i BAT. Podgrupy zdarzeń dotyczących krwawienia były na ogół podobne w grupach terapeutycznych: wylewy podskórne (5,9% w grupie otrzymującej ruksolitynib w por. z 6,7% w grupie BAT), krwawienia z przewodu pokarmowego (9,2% w por. z 6,7%) i inne krwotoki (13,2% w por. z 10,7%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy otrzymującej BAT i u żadnego pacjenta z grupy leczonej ruksolitynibem.

W porównawczym okresie badania III fazy z przewlekłą GvHD zdarzenia krwawienia były zgłaszane u 11,5% i 14,6% pacjentów odpowiednio z grupy otrzymującej ruksolitynib i BAT. Podgrupy zdarzeń dotyczących krwawienia były na ogół podobne w grupach terapeutycznych: wylewy podskórne (4,2% w grupie otrzymującej ruksolitynib w por. z 2,5% w grupie BAT), krwawienia z przewodu pokarmowego (1,2% w por. z 3,2%) i inne krwotoki (6,7% w por. z 10,1%). Nie zgłoszono krwawień śródczaszkowych w żadnej z grup terapeutycznych.

#### Zakażenia

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

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,5%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4 wg CTCAE. Częstość występowania zakażeń półpaścem była podobna u pacjentów z PV (4,3%) i u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem. Zapalenie płuc zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne. U żadnego pacjenta z grupy leczonej ruksolitynibem nie zgłoszono posocznicy lub gruźlicy.

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

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

W *porównawczym okresie* badania III fazy z przewlekłą GvHD zakażenia dróg moczowych zgłoszono u 8,5% (stopień  $\geq 3$ ., 1,2%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 6,3% (stopień  $\geq 3$ ., 1,3%) w grupie BAT. Zakażenie wirusem BK zgłoszono u 5,5% (stopień  $\geq 3$ ., 0,6%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 1,3% w grupie BAT. Zakażenia CMV zgłoszono u 9,1% (stopień  $\geq 3$ ., 1,8%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 10,8% (stopień  $\geq 3$ ., 1,9%) w grupie BAT. Posocnicę zgłoszono u 2,4% (stopień  $\geq 3$ ., 2,4%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 6,3% (stopień  $\geq 3$ ., 5,7%) w grupie BAT. Podczas *przedłużonej obserwacji* pacjentów leczonych ruksolitynibem, zakażenia dróg moczowych i zakażenia wirusem BK zgłoszono odpowiednio u 9,3% (stopień  $\geq 3$ ., 1,3%) i 4,9% (stopień  $\geq 3$ ., 0,4%) pacjentów. Zakażenia CMV i posocnicę zgłoszono odpowiednio u 8,8% (stopień  $\geq 3$ ., 1,3%) i 3,5% (stopień  $\geq 3$ ., 3,5%) pacjentów.

#### Zwiększona aktywność lipazy

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

W badaniach III fazy z MF wysokie wartości lipazy zgłaszano u 18,7% i 19,3% pacjentów w grupach leczonych ruksolitynibem w porównaniu z 16,6% i 14,0% w grupach kontrolnych odpowiednio w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II. U pacjentów ze zwiększonymi wartościami lipazy nie zgłaszano jednoczesnego występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia trzustki.

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

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

#### Wzrost skurczowego ciśnienia krwi

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

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

#### Dzieci i młodzież

Łącznie 20 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat z GvHD zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa: 9 pacjentów (5 z grupy otrzymującej ruksolitynib i 4 z grupy BAT) w badaniu REACH2 i 11 pacjentów (4 z grupy otrzymującej ruksolitynib i 7 z grupy BAT) w badaniu REACH3. Na podstawie podobnej ekspozycji obserwowanej u młodzieży i dorosłych stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w zalecanej dawce 10 mg dwa razy na dobę jest podobne w odniesieniu do częstości występowania i nasilenia.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

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

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

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

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak TNF $\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Włóknienie szpiku

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

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

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

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

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

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

**Tabela 6** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziona względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziona względem stanu wyjściowego (Tabela 6), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F (Tabela 7) lub podtypu choroby (pierwotne MF, MF poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 7** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziona w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziona ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) na leczenie produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziona utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

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

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

#### Czerwieńca prawdziwa

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

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

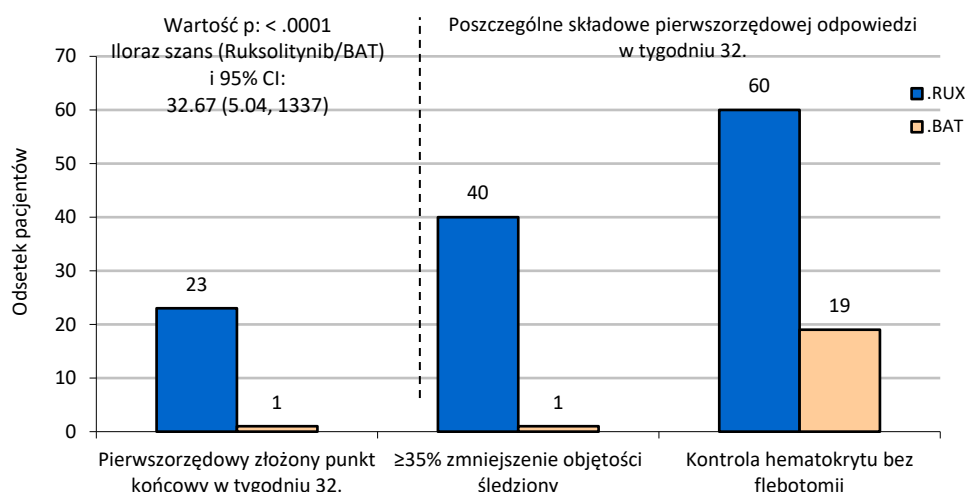
Pierwszorzędownym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (23%) uzyskało pierwszorzędowną odpowiedź (p<0,001) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 18,8% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 40% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1).



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

**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędną punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędnego punktu końcowego w tygodniu 32.**



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

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

Dodatkowe analizy z badania RESPONSE w celu oceny trwałości odpowiedzi zostały przeprowadzone w tygodniu 80. i w tygodniu 256. po randomizacji. Spośród 25 pacjentów, którzy osiągnęli pierwszą odpowiedź na leczenie w tygodniu 32. progresja choroby wystąpiła u 3 pacjentów w okresie do tygodnia 80. i u 6 pacjentów w okresie do tygodnia 256. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie od tygodnia 32. do tygodnia 80. i do tygodnia 256 wyniosła odpowiednio 92% i 74% (patrz Tabela 8).

**Tabela 8 Trwałość pierwszej odpowiedzi na leczenie w badaniu RESPONSE**

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

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

#### Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

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

#### Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą był także większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi (34,4%) w porównaniu z grupą BAT (19,4%).

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

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

Ogólne wyniki przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9** Całkowity odsetek odpowiedzi w dniu 28. w badaniu REACH2

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

W badaniu osiągnięto najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, co stwierdzono w oparciu o analizę danych pierwotnych (data zakończenia zbierania danych: 25 lipca 2019 r.). Trwały ORR w dniu 56. wyniósł 39,6% (95% CI: 31,8; 47,8) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 21,9% (95% CI: 15,7; 29,3) w grupie BAT. Różnica pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie (OR: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Odsetek pacjentów z CR wyniósł 26,6% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu z 16,1% w grupie BAT. Ogółem, 49 pacjentów (31,6%) początkowo przydzielonych losowo do grupy BAT przeszło do grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi.

#### *Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi*

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

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

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

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

Pacjenci w grupie BAT mogli przejść do grupy otrzymującej ruksolitynib w 1. dniu 7. cyklu oraz później z powodu progresji choroby, odpowiedzi mieszanej lub odpowiedzi nieulegającej zmianie, z powodu toksyczności BAT lub z powodu zaostrzenia przebiegu przewlekłej GvHD.

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

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Jakavi było dozwolone po wizycie w 1. dniu 7. cyklu.

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR w 1. dniu 7. cyklu, zdefiniowany jako odsetek pacjentów w każdej grupie z CR lub PR bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia układowego z powodu wcześniejszej progresji, odpowiedzi mieszanej lub braku odpowiedzi na podstawie oceny badacza według kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH).

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

W badaniu REACH3 osiągnięto cel główny. W czasie analizy danych pierwotnych (data zakończenia zbierania danych: 08 maja 2020 r.), ORR w 24. tygodniu był większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi (49,7%) w porównaniu z grupą BAT (25,6%). Różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie (stratyfikowany test Cochrane’a-Mantela-Haenszela  $p < 0,0001$ , dwustronny, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Wyniki przedstawiono w Tabeli 10.

Spośród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w 1. dniu 7. cyklu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie BAT odpowiednio u 2,4% i 12,8% doszło do progresji choroby.

**Tabela 10** Całkowity odsetek odpowiedzi w 1. dniu 7. cyklu w badaniu REACH3

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

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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF i PV. U dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) z GvHD, dane z randomizowanych badań III fazy REACH2 i REACH3 przemawiają za bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu leczniczego Jakavi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). W badaniu REACH2, odpowiedzi na leczenie obserwowano w dniu 28. u 4/5 nastoletnich pacjentów z ostrą GvHD (u 3 wystąpiła CR, a u 1 stwierdzono PR) w grupie otrzymującej ruksolitynib oraz u 3/4 nastoletnich pacjentów (u 3 wystąpiła CR) z grupy BAT. W badaniu REACH3 odpowiedzi obserwowano w 1. dniu 7. cyklu u 3/4 nastoletnich pacjentów z przewlekłą GvHD (wszyscy mieli PR) w grupie otrzymującej ruksolitynib oraz u 2/8 nastoletnich pacjentów (u obu stwierdzono PR) w grupie BAT.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniiowość lub nieliniiowość

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

## Szczególne populacje pacjentów

### Wpływ powierzchni ciała, wieku, płci lub rasy

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensu ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensu po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV. Klirens wyniósł 10,4 l/h u pacjentów z ostrą GvHD i 7,8 l/h u pacjentów z przewlekłą GvHD, przy 49% zmienności osobniczej. Nie było wyraźnego związku pomiędzy klirensu po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki w populacji pacjentów z GvHD. U pacjentów z GvHD o małej powierzchni ciała (ang. *body Surface area*, BSA) ekspozycja zwiększyła się. U pacjentów z BSA = 1 m<sup>2</sup>, 1,25 m<sup>2</sup> i 1,5 m<sup>2</sup>, przewidywana średnia ekspozycja (AUC) była odpowiednio o 31%, 22% i 12% większa niż u typowej osoby dorosłej (1,79 m<sup>2</sup>).

### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat z MF i PV nie została ustalona. Profil farmakokinetyki obserwowany u nastoletnich pacjentów z ostrą lub przewlekłą GvHD był porównywalny, jak w całej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”). Ruksolitynib nie został jeszcze oceniony u dzieci z ostrą lub przewlekłą GvHD w wieku poniżej 12 lat.

### Zaburzenia czynności nerek

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

### Zaburzenia czynności wątroby

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



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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach na młodych szczurach podawanie ruksolitynibu wpływało na wzrost i wymiary kości. Spowolnienie wzrostu kości obserwowano przy dawkach  $\geq 5$  mg/kg mc./dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi noworodkowemu u ludzi) oraz przy dawkach  $\geq 15$  mg/kg mc./dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 14. lub 21. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi niemowlęctwa u ludzi, wiekowi 1-3 lata). Złamania i wczesne zakończenie wzrostu u szczurów obserwowano przy dawkach  $\geq 30$  mg/kg mc./dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu. Na podstawie AUC substancji niezwiązanej stwierdzono, że ekspozycja przy poziomie NOAEL (poziom dawki niepowodujący działań niepożądanych) u młodych szczurów leczonych już od 7. dnia po urodzeniu stanowiła 0,3-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę, natomiast spowolnienie wzrostu kości i złamania występowały przy ekspozycji stanowiącej odpowiednio 1,5-krotność oraz 13-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę. Działania te były na ogół cięższe, gdy podawanie leku rozpoczynano wcześniej w okresie pourodzeniowym. Poza wpływem na rozwój kości, działania ruksolitynibu na młode szczury były podobne do działań obserwowanych u dorosłych szczurów. Młode szury były wrażliwsze niż dorosłe szczury na toksyczne działania ruksolitynibu.

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon K30  
Hydroksypropyloceluloza (300-600 cps)  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/004	14 tabletek
EU/1/12/773/005	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006 168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006

168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/014	14 tabletek
EU/1/12/773/015	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
ruxolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruxolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
ruxolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruxolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016

168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/007	14 tabletek
EU/1/12/773/008	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009

168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
ruxolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruxolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009

168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/010	14 tabletek
EU/1/12/773/011	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012

168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
ruxolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruxolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012

168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
ruxsolutynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Jakavi 5 mg tabletki**  
**Jakavi 10 mg tabletki**  
**Jakavi 15 mg tabletki**  
**Jakavi 20 mg tabletki**  
ruksolitynib

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi
3. Jak stosować lek Jakavi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jakavi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje**

Lek Jakavi zawiera substancję czynną ruksolitynib.

Jakavi jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z powiększeniem śledziony lub objawami związanymi z włóknieniem szpiku, które jest rzadką postacią nowotworu krwi.

Jakavi jest również stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem.

Lek Jakavi jest również stosowany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz dorosłych z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Istnieją dwie postacie GvHD: wczesna postać nazywana ostrą GvHD, która zazwyczaj rozwija się wkrótce po transplantacji i może dotyczyć skóry, wątroby i przewodu pokarmowego, oraz postać nazywana przewlekłą GvHD, która rozwija się zazwyczaj później, zwykle w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po transplantacji. Przewlekła GvHD może dotyczyć niemal każdego narządu.

#### **Jak działa lek Jakavi**

Jedną z cech włóknienia szpiku jest powiększenie śledziony. Włóknienie szpiku jest zaburzeniem szpiku kostnego, w którym szpik jest zastępowany przez tkankę bliznowatą. Nieprawidłowy szpik nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej liczby prawidłowych komórek krwi, w wyniku czego dochodzi do znacznego powiększenia śledziony. Hamując aktywność pewnych enzymów (zwanymi kinazami Janusowymi), lek Jakavi może spowodować zmniejszenie śledziony u pacjentów z włóknieniem szpiku oraz złagodzenie takich objawów, jak gorączka, nocne poty, ból kości i utrata masy ciała u pacjentów z włóknieniem szpiku. Lek Jakavi może pomóc w zmniejszaniu ryzyka poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

Czerwieńca prawdziwa jest zaburzeniem czynności szpiku kostnego, w którym szpik produkuje zbyt wiele krwinek czerwonych. W wyniku zwiększonej ilości krwinek czerwonych krew staje się gęstsza. Jakavi może złagodzić objawy, zmniejszyć wielkość śledziony i objętość krwinek czerwonych wytwarzanych w organizmie pacjentów z czerwieńcą prawdziwą poprzez wybiórczą blokadę enzymów zwanych kinazami Janusowymi (JAK1 i JAK2) i w ten sposób zmniejszyć ryzyko poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi to powikłanie, które występuje po transplantacji, gdy specyficzne komórki (limfocyty T) w narządzie dawcy (np. szpiku kostnym) nie rozpoznają komórek/narządów gospodarza i atakują je. Dzięki selektywnemu blokowaniu enzymów o nazwie kinazy janusowe (ang. Janus Associated Kinases, JAK1 i JAK2) lek Jakavi łagodzi przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej i przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, prowadząc do poprawy i przeżycia przeszczepionych komórek.

W razie jakichkolwiek pytań o sposób działania leku Jakavi lub o przyczynę przepisania tego leku pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi**

Należy uważnie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza prowadzącego. Mogą one różnić się od informacji ogólnych podanych w tej ulotce.

### **Kiedy nie stosować leku Jakavi:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na ruksolitynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który zdecyduje czy pacjent powinien rozpocząć leczenie lekiem Jakavi.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jakavi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zakażenia. Może zajść konieczność wyleczenia zakażenia przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jakavi. Ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej przez pacjenta gruźlicy, jeśli miało to miejsce, a także o ewentualnym bliskim kontakcie z osobą, która choruje obecnie lub przebyła gruźlicę. Lekarz może zlecić badania, w celu sprawdzenia, czy pacjent choruje obecnie na gruźlicę lub wszelkie inne zakażenia. Ważne jest, by powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent kiedykolwiek w przeszłości chorował na zapalenie wątroby typu B.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z nerkami. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z wątrobą obecnie lub w przeszłości. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki (patrz punkt „Inne leki i lek Jakavi”).
- jeśli pacjent kiedykolwiek wcześniej chorował na gruźlicę.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wcześniej występował rak skóry.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą podczas leczenia lekiem Jakavi:

- jeśli u pacjenta wystąpią niespodziewane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niecodzienne zmęczenie, duszności podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa bladość skóry lub częste zakażenia (są to objawy zaburzeń krwi).
- jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń.
- jeśli u pacjenta występuje przewlekły kaszel z płwociną podbarwioną krwią, gorączka, poty nocne i utrata masy ciała (to mogą być objawy gruźlicy).
- jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących objawów albo zauważy je osoba przebywająca z pacjentem: dezorientacja lub trudności z myśleniem, utrata równowagi lub trudności w chodzeniu, niezdolność, trudności w mówieniu, zmniejszenie siły lub osłabienie jednej części ciała, niewyraźne widzenie i (lub) utrata widzenia. To mogą być objawy poważnej infekcji mózgu, a lekarz może zasugerować dalsze badania i obserwację.
- jeśli wystąpi bolesna wysypka skórna z obecnością pęcherzy (są to objawy półpaśca).
- jeśli pacjent zauważy zmiany skórne. Może to wymagać dalszej obserwacji, ponieważ zgłaszano występowanie pewnych typów raka skóry (nieczerniakowego).

### **Badania krwi**

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Jakavi lekarz wykona badania krwi, aby ustalić najlepszą dawkę początkową dla danego pacjenta. Podczas leczenia konieczne będą dalsze badania krwi, dzięki którym lekarz będzie kontrolował liczbę komórek krwi (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi) w organizmie, oceni reakcję pacjenta na leczenie, a także sprawdzi, czy lek Jakavi wywiera niepożądany wpływ na te komórki. Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku lub przerwanie leczenia. Lekarz starannie sprawdzi, czy u pacjenta występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Jakavi. Lekarz będzie również regularnie kontrolował stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi pacjenta.

### **Dzieci i młodzież**

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat z włóknieniem szpiku lub czerwienicą prawdziwą, ponieważ nie był on badany w tej grupie wiekowej.

W leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lek Jakavi może być stosowany u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

### **Lek Jakavi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, by powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregokolwiek z niżej wymienionych leków, zawierających jedną z następujących substancji czynnych, ponieważ w takiej sytuacji lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku Jakavi.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Jakavi:

- Niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich leki stosowane w leczeniu chorób grzybiczych (takie jak ketokonazol, itraconazol, posakonazol, flukonazol i worikonazol), leki stosowane w leczeniu pewnych rodzajów zakażeń bakteryjnych (antybiotyki takie jak klarytromycyna, telitromycyna, ciprofloksacyna lub erytromycyna), leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, w tym zakażenia HIV/AIDS (takie jak amprenawir, atazanawir, indinawir, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir), leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu C (boceprewir, telaprewir).
- Nefazodon, lek stosowany w leczeniu depresji.
- Mibefradyl lub diltiazem, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia i przewlekłej duszniczej bolesnej.
- Cymetydyna, lek stosowany w leczeniu zgagi.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Jakavi:

- Awasimib, lek stosowany w chorobach serca.
- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital i inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu napadów padaczkowych.
- Rifabutin lub ryfampicina, leki stosowane w leczeniu gruźlicy (TB).
- Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

**Podczas przyjmowania leku Jakavi** nigdy nie należy rozpoczynać leczenia nowym lekiem bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, który przepisał lek Jakavi. Dotyczy to leków dostępnych na receptę, leków dostępnych bez recepty oraz leków ziołowych i leków stosowanych w medycynie niekonwencjonalnej.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy przyjmować leku Jakavi podczas ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia lekiem Jakavi.

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Jakavi. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy po przyjęciu leku Jakavi, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Jakavi zawiera laktozę i sól**

Lek Jakavi zawiera laktozę (cukier obecny w mleku). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

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

## **3. Jak stosować lek Jakavi**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Jakavi zależy od liczby komórek krwi u danego pacjenta. Lekarz określi liczbę komórek krwi u danego pacjenta i ustali najlepszą dawkę, zwłaszcza u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek.

- Zalecana dawka początkowa we włóknieniu szpiku to 5 mg dwa razy na dobę, 10 mg dwa razy na dobę, 15 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę, w zależności od wyniku badania krwi pacjenta.
- Zalecana dawka początkowa w czerwienicy prawdziwej i w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi wynosi 10 mg dwa razy na dobę.
- Maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Lekarz zawsze poinformuje pacjenta ile tabletek leku Jakavi należy przyjąć.

Podczas leczenia lekarz może zalecić zmniejszenie lub zwiększenie dawki leku, jeśli okaże się to konieczne na podstawie wyników badań krwi, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami lub jeśli pacjent wymaga także leczenia pewnymi innymi lekami.



Pacjenci dializowani powinni przyjmować jedną pojedynczą dawkę lub dwie oddzielne dawki leku Jakavi wyłącznie w dniach dializy, po zakończeniu dializy. Lekarz poinformuje pacjenta czy należy przyjąć jedną czy dwie dawki i ile tabletek należy przyjąć na każdą dawkę.

Lek Jakavi należy przyjmować codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez.

Należy kontynuować leczenie lekiem Jakavi tak długo, jak to zalecił lekarz. Jest to leczenie długotrwałe.

Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby upewnić się, że leczenie daje pożądane efekty.

W razie pytań o to, jak długo przyjmować lek Jakavi, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane (np. zaburzenia krwi), lekarz może zdecydować o zmianie ilości przyjmowanego leku Jakavi lub o przerwaniu przyjmowania leku Jakavi na pewien czas.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Jakavi**

W razie przypadkowego przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Jakavi, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Pominięcie zastosowania leku Jakavi**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek Jakavi powinien po prostu przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Jakavi**

W przypadku przerwania leczenia lekiem Jakavi objawy związane z włóknieniem szpiku lub czerwienicą prawdziwą mogą powrócić. W chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem Jakavi jest możliwe, jeśli u pacjenta wystąpi odpowiedź na leczenie, a procedura ta będzie nadzorowana przez lekarza prowadzącego. Dlatego nie należy przerywać leczenia lekiem Jakavi lub zmieniać dawki bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4.     Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych leku Jakavi to działania łagodne lub umiarkowane i na ogół ustępują one po kilku dniach lub kilku tygodniach leczenia.

## **Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa**

### **Niektóre działania niepożądane mogą być poważne**

**Należy natychmiast poszukać pomocy medycznej przed przyjęciem kolejnej zaplanowanej dawki, jeśli u pacjenta wystąpią podane niżej poważne działania niepożądane:**

Bardzo często (mogą występować u ponad 1 na 10 osób):

- wszelkie objawy krwawienia w żołądku lub jelitach, jak np. oddawanie czarnych lub podbarwionych krwią stolców lub krwawe wymioty
- nieoczekiwane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niewytłumaczone zmęczenie, duszność podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa bladość skóry lub częste zakażenia (możliwe objawy zaburzeń krwi)
- bolesna wysypka skórna z pęcherzami (są to objawy półpaśca)
- gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*), mała liczba krwinek białych (*neutropenia*) lub mała liczba płytek krwi (*trombocytopenia*)

Często (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 osób):

- wszelkie objawy krwawienia w mózgu, takie jak nagłe zmiany świadomości, uporczywy ból głowy, drętwienie, mrowienie, osłabienie lub porażenie

### **Inne działania niepożądane**

Inne możliwe działania niepożądane obejmują działania wymienione poniżej. Jeśli u pacjenta wystąpią te działania niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- duże stężenie cholesterolu lub tłuszczu we krwi (*hipertrójglicerydemia*)
- nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
- zawroty głowy
- bóle głowy
- zakażenia układu moczowego
- przyrost masy ciała
- gorączka, kaszel, utrudnione lub bolesne oddychanie, świszczący oddech, ból w klatce piersiowej podczas oddychania (możliwe objawy zapalenia płuc)
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*), które może także być przyczyną zawrotów głowy i bólów głowy
- zaparcie
- wysoki poziom lipazy we krwi

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszona liczba wszystkich trzech rodzajów krwinek – krwinek czerwonych, białych i płytek krwi (*pancytopenia*)
- częste oddawanie gazów

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów):

- gruźlica
- nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (który może powodować zażółcenie skóry i oczu, ciemnobrązowe zabarwienie moczu, prawostronny ból brzucha, gorączkę i nudności lub wymioty)

## **Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)**

### **Niektóre działania niepożądane mogą być poważne**

**Należy natychmiast poszukać pomocy medycznej przed przyjęciem kolejnej zaplanowanej dawki, jeśli u pacjenta wystąpią podane niżej poważne działania niepożądane:**

Bardzo często (mogą występować u ponad 1 na 10 osób):

- gorączka, ból, zaczerwienienie i (lub) trudności z oddychaniem (możliwe objawy zakażenia cytomegalowirusem (*zakażenie cytomegalowirusem*))
- gorączka, ból podczas oddawania moczu (możliwe objawy zakażenia dróg moczowych)
- przyspieszone bicie serca, gorączka, splątanie i przyspieszony oddech (możliwe objawy posocznicy, która jest poważnym stanem, występującym w odpowiedzi na zakażenie, które powoduje rozległy stan zapalny)
- zmęczenie, uczucie zmęczenia, blednięcie skóry (możliwe objawy niedokrwistości, która jest spowodowana małą liczbą czerwonych krwinek), częste zakażenia, gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej z powodu zakażeń (możliwe objawy neutropenii, która jest spowodowana przez małą liczbę białych krwinek), samoistne krwotoki lub wylewy podskórne (możliwe objawy małopłytkowości, która jest spowodowana małą liczbą płytek krwi)
- mała liczba wszystkich trzech rodzajów komórek krwi - czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (*pancytopenia*)

### **Inne działania niepożądane**

Inne możliwe działania niepożądane obejmują działania wymienione poniżej. Jeśli u pacjenta wystąpią te działania niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Bardzo często (mogą występować u ponad 1 na 10 osób):

- duże stężenie cholesterolu (*hipercholesterolemia*)
- ból głowy
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (*nadciśnienie*)
- duża aktywność lipazy we krwi
- nieprawidłowe wyniki badań krwi, które wskazują na możliwość uszkodzenia trzustki (zwiększona aktywność amylazy)
- nudności
- nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątrobowych
- zwiększona aktywność we krwi enzymów z mięśni, co potencjalnie wskazuje na uszkodzenie mięśni i (lub) rozpad mięśni (zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi)
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, substancji normalnie usuwanej przez nerki do moczu, która może oznaczać, że nerki nie działają prawidłowo (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)

Często (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 osób):

- gorączka, ból, zaczerwienienie i (lub) trudności z oddychaniem (możliwe objawy zakażenia wirusem BK)
- przyrost masy ciała
- zaparcia

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Jakavi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym lub blistrze po „EXP”.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Jakavi**

- Substancją czynną leku Jakavi jest ruksolitynib.
- Każda tabletki leku Jakavi 5 mg zawiera 5 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletki leku Jakavi 10 mg zawiera 10 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletki leku Jakavi 15 mg zawiera 15 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletki leku Jakavi 20 mg zawiera 20 mg ruksolitynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, stearynian magnezu, koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu, sodowy glikolan skrobi, powidon, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna.

### **Jak wygląda lek Jakavi i co zawiera opakowanie**

Lek Jakavi 5 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 10 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 15 mg tabletki to białe lub prawie białe, owalne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 20 mg tabletki to białe lub prawie białe, podłużne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Tabletki Jakavi są dostarczane w blistrach zawierających 14 lub 56 tabletek lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**  
Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

**Wytwórca**  
Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**  
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**  
Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**  
Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**  
Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**  
Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**  
Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**  
Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**  
Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**  
Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Eesti**  
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**  
Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**  
Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**  
Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**  
Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**  
Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**  
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 5 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 71,45 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 7,5 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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



## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm<sup>3</sup> a 200 000/mm<sup>3</sup> oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm<sup>3</sup>. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm<sup>3</sup> a <100 000/mm<sup>3</sup>. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm<sup>3</sup> lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm<sup>3</sup>. U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żylniej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziona ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.



Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i półpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).



**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\,000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\,000/\text{mm}^3$  do  $200\,000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2    Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3**    **Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)**

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

### Czerwienica prawdziwa

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

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

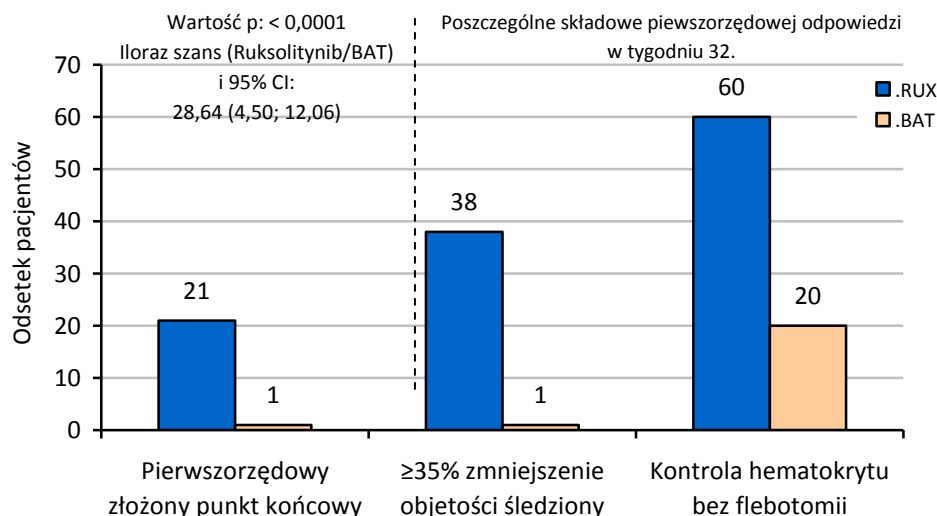
Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).



**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędkowego punktu końcowego w tygodniu 32.**



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniiowość lub nieliniiowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznym myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/001  
EU/1/12/773/004-006

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 142,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka.

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 9,3 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiegokolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).



U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i półpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.



### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)**

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

#### Czerwienica prawdziwa

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

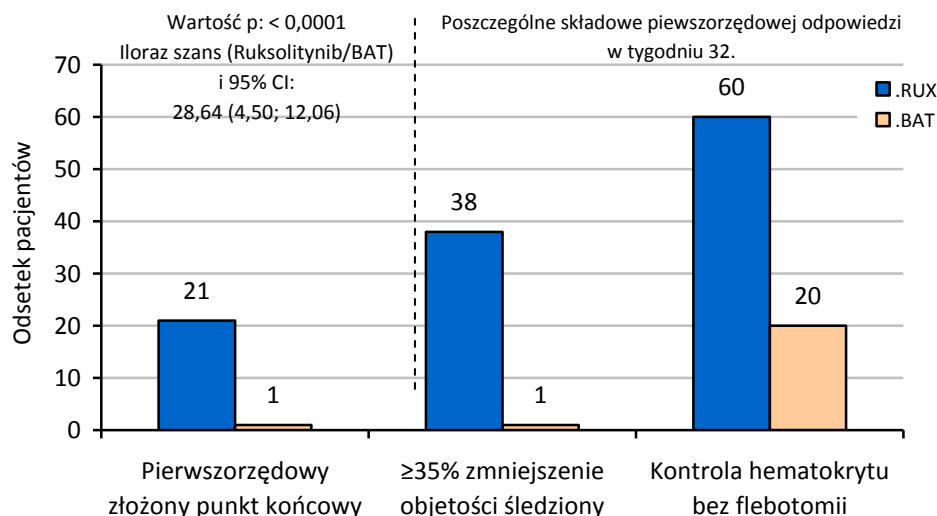
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany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

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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

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



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniiowość lub nieliniiowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.



### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/013-016

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 15 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 214,35 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Owalne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 15,0 x 7,0 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm<sup>3</sup> a 200 000/mm<sup>3</sup> oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm<sup>3</sup>. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm<sup>3</sup> a <100 000/mm<sup>3</sup>. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm<sup>3</sup> lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm<sup>3</sup>. U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### Przerwanie leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).



#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i pólpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)

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



Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

### Czerwienica prawdziwa

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

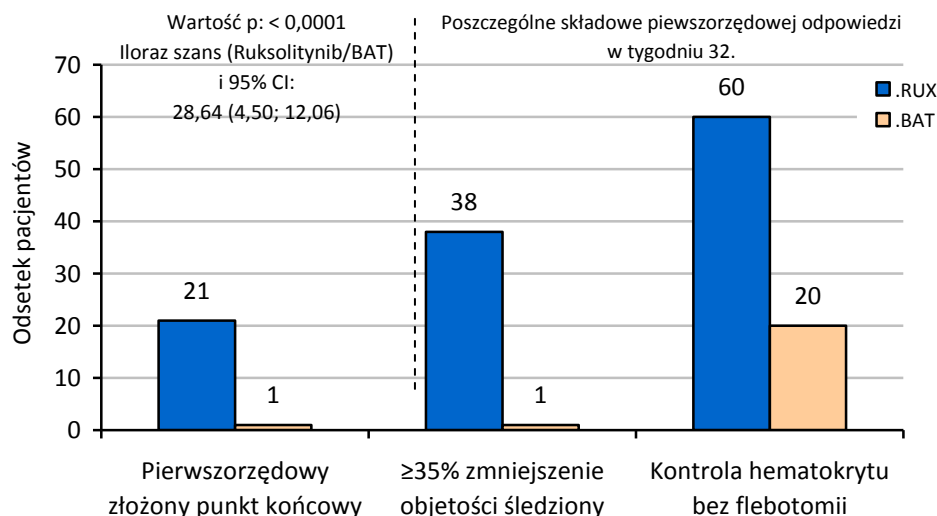
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany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

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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędkowego punktu końcowego w tygodniu 32.**



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznym myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/002  
EU/1/12/773/007-009

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 285,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka.

Podługne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 16,5 x 7,4 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.



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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żylniej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### Przerwanie leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i pólpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często



<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

##### Mechanizm działania

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

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

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

##### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

### Czerwienica prawdziwa

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

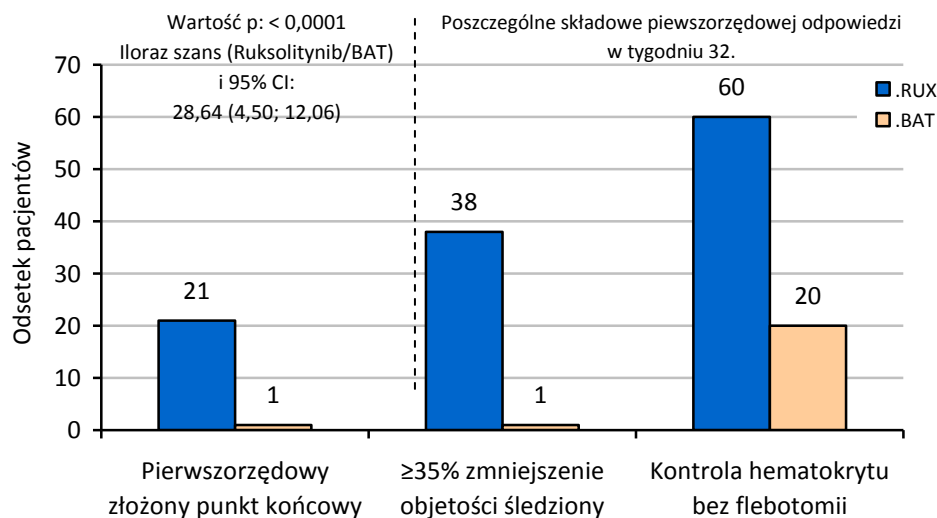
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany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

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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

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



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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



### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/003  
EU/1/12/773/010-012

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 9 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu odnowienia.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Co rok należy przedstawiać dane dotyczące monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z fazy rozszerzonej badań INCB 18424-351 i INC424A2352, uwzględniając dane dotyczące punktów końcowych związanych z czasem (przeżycie całkowite, przeżycie bez postępu choroby i przeżycie bez białaczki).	Co rok aż do momentu zrównania z datą europejskiego dopuszczenia do obrotu
Badanie dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia w celu przedstawienia długoterminowych danych skuteczności i bezpieczeństwa ruxolitynibu włączając w to odpowiedzi (późne), czas trwania odpowiedzi (różnorodnych), jak również zgłoszenia zdarzeń niepożądanych włączając transformację hematologiczną i wtórne nowotwory złośliwe dotyczące badania B2301.	Tydzień 80 CSR: czerwiec 2015  Ostateczny CSR: grudzień 2019

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 5 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/004	14 tabletek
EU/1/12/773/005	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 5 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/013

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 10 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/014	14 tabletek
EU/1/12/773/015	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 10 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 15 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/007	14 tabletek
EU/1/12/773/008	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 20 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/010	14 tabletek
EU/1/12/773/011	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Jakavi 5 mg tabletki**  
**Jakavi 10 mg tabletki**  
**Jakavi 15 mg tabletki**  
**Jakavi 20 mg tabletki**  
ruksolitynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi
3. Jak stosować lek Jakavi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jakavi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje**

Lek Jakavi zawiera substancję czynną ruksolitynib.

Jakavi jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z powiększeniem śledziony lub objawami związanymi z włóknieniem szpiku, które jest rzadką postacią nowotworu krwi.

Jakavi jest również stosowany w leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem.

### **Jak działa lek Jakavi**

Jedną z cech włóknienia szpiku jest powiększenie śledziony. Włóknienie szpiku jest zaburzeniem szpiku kostnego, w którym szpik jest zastępowany przez tkankę bliznowatą. Nieprawidłowy szpik nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej liczby prawidłowych komórek krwi, w wyniku czego dochodzi do znacznego powiększenia śledziony. Hamując aktywność pewnych enzymów (zwanymi kinazami Janusowymi), lek Jakavi może spowodować zmniejszenie śledziony u pacjentów z włóknieniem szpiku oraz złagodzenie takich objawów, jak gorączka, nocne poty, ból kości i utrata masy ciała u pacjentów z włóknieniem szpiku. Lek Jakavi może pomóc w zmniejszaniu ryzyka poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

Czerwieńnica prawdziwa jest zaburzeniem czynności szpiku kostnego, w którym szpik produkuje zbyt wiele krwinek czerwonych. W wyniku zwiększonej ilości krwinek czerwonych krew staje się gęstsza. Jakavi może złagodzić objawy, zmniejszyć wielkość śledziony i objętość krwinek czerwonych wytwarzanych w organizmie pacjentów z czerwieńnicą prawdziwą poprzez wybiórczą blokadę enzymów zwanych kinazami Janusowymi (JAK1 i JAK2) i w ten sposób zmniejszyć ryzyko poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

W razie jakichkolwiek pytań o sposób działania leku Jakavi lub o przyczynę przepisania tego leku pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi**

Należy uważnie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych podanych w tej ulotce.

### **Kiedy nie stosować leku Jakavi:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na ruksolitynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który zdecyduje czy pacjent powinien rozpocząć leczenie lekiem Jakavi.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania Jakavi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zakażenia. Może zająć konieczność wyleczenia zakażenia przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jakavi. Ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej przez pacjenta gruźlicy, jeśli miało to miejsce, a także o ewentualnym bliskim kontakcie z osobą, która choruje obecnie lub przebyła gruźlicę. Lekarz może zlecić badania, w celu sprawdzenia, czy pacjent choruje obecnie na gruźlicę. Ważne jest, by powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent kiedykolwiek w przeszłości chorował na zapalenie wątroby typu B.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z nerkami. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z wątrobą obecnie lub w przeszłości. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki (patrz punkt „Inne leki i lek Jakavi”).
- jeśli pacjent kiedykolwiek wcześniej chorował na gruźlicę.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wcześniej występował rak skóry.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą podczas leczenia lekiem Jakavi:

- jeśli u pacjenta wystąpią niespodziewane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niecodzienne zmęczenie, duszności podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa bledność skóry lub częste zakażenia (są to objawy zaburzeń krwi).
- jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń.
- jeśli u pacjenta występuje przewlekły kaszel z plwociną podbarwioną krwią, gorączka, poty nocne i utrata masy ciała (to mogą być objawy gruźlicy).
- jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących objawów albo zauważy je osoba przebywająca z pacjentem: dezorientacja lub trudności z myśleniem, utrata równowagi lub trudności w chodzeniu, niezdolność, trudności w mówieniu, zmniejszenie siły lub osłabienie jednej części ciała, niewyraźne widzenie i (lub) utrata widzenia. To mogą być objawy poważnej infekcji mózgu, a lekarz może zasugerować dalsze badania i obserwację.
- jeśli wystąpi bolesna wysypka skórna z obecnością pęcherzy (są to objawy półpaśca).
- jeśli pacjent zauważy zmiany skórne. Może to wymagać dalszej obserwacji, ponieważ zgłaszano występowanie pewnych typów raka skóry (nieczerniakowego).

### Badania krwi

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Jakavi lekarz wykona badania krwi, aby ustalić najlepszą dawkę początkową dla danego pacjenta. Podczas leczenia konieczne będą dalsze badania krwi, dzięki którym lekarz będzie kontrolował liczbę komórek krwi (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi) w organizmie, oceni reakcję pacjenta na leczenie, a także sprawdzi, czy lek Jakavi wywiera niepożądany wpływ na te komórki. Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku lub przerwanie leczenia.

### Przerwanie stosowania leku Jakavi

Po przerwaniu leczenia lekiem Jakavi objawy włóknienia szpiku mogą powrócić. Lekarz może zdecydować o codziennym, stopniowym zmniejszaniu dawki leku Jakavi przed całkowitym odstawieniem leku.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy podawać tego leku dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ stosowanie leku Jakavi u dzieci nie było badane.

### **Lek Jakavi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, by powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregokolwiek z niżej wymienionych leków, zawierających jedną z następujących substancji czynnych, ponieważ w takiej sytuacji lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku Jakavi.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Jakavi:

- Niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich leki stosowane w leczeniu chorób grzybiczych (takie jak ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol i worikonazol), leki stosowane w leczeniu pewnych rodzajów zakażeń bakteryjnych (antybiotyki takie jak klarytromycyna, telitromycyna, ciprofloksacyna lub erytromycyna), leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, w tym zakażenia HIV/AIDS (takie jak apranewir, atazanawir, indinawir, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir), leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu C (boceprewir, telaprewir).
- Nefazodon, lek stosowany w leczeniu depresji.
- Mibefradyl lub diltiazem, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia i przewlekłej duszności bolesnej.
- Cymetydyna, lek stosowany w leczeniu zgagi.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Jakavi:

- Awasimib, lek stosowany w chorobach serca.
- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital i inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu napadów padaczkowych.
- Rifabutin lub ryfampicyna, leki stosowane w leczeniu gruźlicy (TB).
- Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

**Podczas przyjmowania leku Jakavi** nigdy nie należy rozpoczynać leczenia nowym lekiem bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, który przepisał lek Jakavi. Dotyczy to leków dostępnych na receptę, leków dostępnych bez recepty oraz leków ziołowych i leków stosowanych w medycynie niekonwencjonalnej.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy przyjmować leku Jakavi podczas ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia lekiem Jakavi.

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Jakavi. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.



Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy po przyjęciu leku Jakavi, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Jakavi zawiera laktozę**

Lek Jakavi zawiera laktozę (cukier obecny w mleku). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować lek Jakavi**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Jakavi zależy od liczby komórek krwi u danego pacjenta. Lekarz określi liczbę komórek krwi u danego pacjenta i ustali najlepszą dawkę, zwłaszcza u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek.

- Zalecana dawka początkowa we włóknieniu szpiku to 15 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę, w zależności od wyniku badania krwi pacjenta.
- Zalecana dawka początkowa w czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg dwa razy na dobę, w zależności od wyników morfologii krwi.
- Maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Lekarz zawsze poinformuje pacjenta ile tabletek leku Jakavi należy przyjąć.

Podczas leczenia lekarz może zalecić zmniejszenie lub zwiększenie dawki leku, jeśli okaże się to konieczne na podstawie wyników badań krwi, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami lub jeśli pacjent wymaga także leczenia pewnymi innymi lekami.

Pacjenci dializowani powinni przyjmować jedną pojedynczą dawkę lub dwie oddzielne dawki leku Jakavi wyłącznie w dniach dializy, po zakończeniu dializy. Lekarz poinformuje pacjenta czy należy przyjąć jedną czy dwie dawki i ile tabletek należy przyjąć na każdą dawkę.

Lek Jakavi należy przyjmować codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez.

Należy kontynuować leczenie lekiem Jakavi tak długo, jak to zalecił lekarz. Jest to leczenie długotrwałe.

Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby upewnić się, że leczenie daje pożądane efekty.

W razie pytań o to, jak długo przyjmować lek Jakavi, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane (np. zaburzenia krwi), lekarz może zdecydować o zmianie ilości przyjmowanego leku Jakavi lub o przerwaniu przyjmowania leku Jakavi na pewien czas.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Jakavi**

W razie przypadkowego przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Jakavi, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Pominięcie zastosowania leku Jakavi**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek Jakavi powinien po prostu przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Jakavi**

W przypadku przerwania leczenia lekiem Jakavi objawy związane z włóknieniem szpiku mogą powrócić. Dlatego nie należy przerywać leczenia lekiem Jakavi bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych leku Jakavi to działania łagodne lub umiarkowane i na ogół ustępują one po kilku dniach lub kilku tygodniach leczenia.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi jedno z następujących działań niepożądanych. Niektóre z nich są bardzo częste (mogą występować u ponad 1 na 10 osób), inne są częste (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 osób):

- wszelkie objawy krwawienia w mózgu, takie jak nagłe zmiany świadomości, uporczywy ból głowy, drętwienie, mrowienie, osłabienie lub porażenie (często)
- wszelkie objawy krwawienia w żołądku lub jelitach, jak np. oddawanie czarnych lub podbarwionych krwią stolców lub krwawe wymioty (często)
- nieoczekiwane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niewytłumaczone zmęczenie, duszność podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa bladość skóry lub częste zakażenia (możliwe objawy zaburzeń krwi) (bardzo często)
- bolesna wysypka skórna z pęcherzami (są to objawy półpaśca) (często)
- gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń (bardzo często)
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*), mała liczba krwinek białych (*neutropenia*) lub mała liczba płytek krwi (*trombocytopenia*) (bardzo często)

Inne działania niepożądane leku Jakavi

Bardzo często:

- duże stężenie cholesterolu lub tłuszczu we krwi (*hipertrójglicerydemia*)
- nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
- zawroty głowy
- bóle głowy
- zakażenia układu moczowego
- przyrost masy ciała

Często:

- częste oddawanie gazów
- zaparcia
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*), które może być także przyczyną zawrotów głowy i bólu głowy

Niezbyt często:

- gruźlica

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Jakavi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym, etykiecie butelki i blistrze po „EXP”. Jeśli tabletki produktu Jakavi są pakowane w butelkę, muszą być zużyte w ciągu 1 miesiąca po otwarciu butelki.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Jakavi**

- Substancją czynną leku Jakavi jest ruksolitynib.
- Każda tabletka leku Jakavi 5 mg zawiera 5 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 10 mg zawiera 10 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 15 mg zawiera 15 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 20 mg zawiera 20 mg ruksolitynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, stearynian magnezu, koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu, sodowy glikolan skrobi, powidon, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna.

### **Jak wygląda lek Jakavi i co zawiera opakowanie**

Lek Jakavi 5 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 10 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 15 mg tabletki to białe lub prawie białe, owalne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 20 mg tabletki to białe lub prawie białe, podługne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Tabletki Jakavi są dostarczane w

- blistry zawierające 14 lub 56 tabletek lub opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek;
- plastikowe butelki zawierające 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**Wytwórca**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 5 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 71,45 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 7,5 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.



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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żylniej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziona ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyień w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i półpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często



<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

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

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

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

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

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

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

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

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

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

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

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

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

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

**Tabela 2 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

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

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3**    **Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)**

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

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

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

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

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

### Czerwienica prawdziwa

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

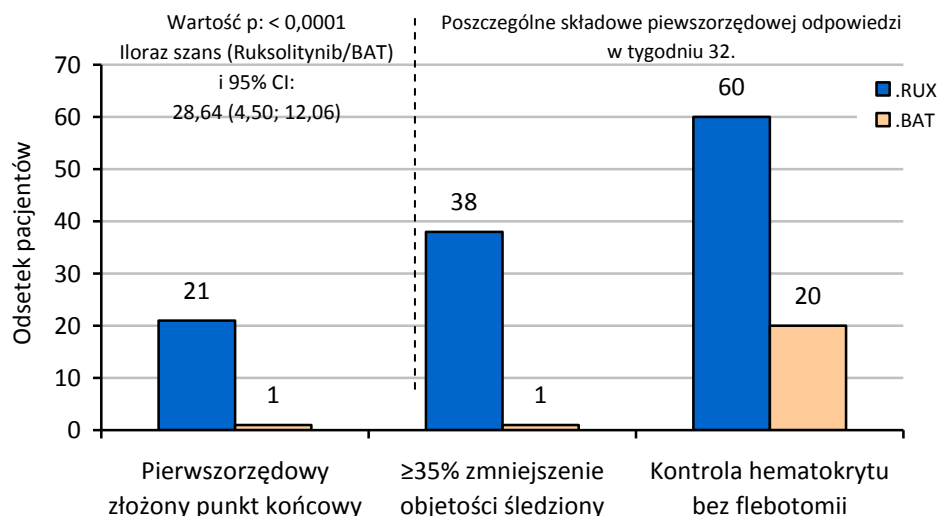
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany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

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

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędkowego punktu końcowego w tygodniu 32.**



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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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



### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniiowość lub nieliniiowość

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/001  
EU/1/12/773/004-006

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

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 10 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 142,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 9,3 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

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

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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziona ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

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

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

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

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

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

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).



#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

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

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

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

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

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i pólpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

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

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 2 lub wyższego wg CTCAE wyniosła 1,5 miesiąca. Jeden pacjent (0,3%) przerwał leczenie z powodu niedokrwistości.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny osiągnęło nadir wynoszący około 10 g/litr poniżej wartości wyjściowych po 8 do 12 tygodniach leczenia, a następnie stopniowo powracało, by osiągnąć nowy stan stacjonarny wynoszący około 5 g/litr poniżej wartości wyjściowych. Prawidłowość tę obserwowano u pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymali oni transfuzję krwi podczas leczenia, czy nie.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów z MF leczonych produktem leczniczym Jakavi i 37,7% pacjentów z MF przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erytrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erytrocytarnej wynosiła 53,4% w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi oraz 41,1% w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię.

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. W okresie randomizacji wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki leku z powodu neutropenii zgłaszano u 1,0% pacjentów, a 0,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu neutropenii.

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

W badaniach osiowych III z MF fazy krwawienia (w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia) zgłaszano u 32,6% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 23,2% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne (placebo lub najlepszą dostępną terapię). Częstość występowania zdarzeń stopnia 3-4 była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi i otrzymujących leczenie referencyjne (4,7% w porównaniu z 3,1%). Większość pacjentów z krwawieniem występującym podczas leczenia zgłaszało wylewy podskórne (65,3%). Wylewy podskórne były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi w porównaniu z leczeniem referencyjnym (21,3% w porównaniu z 11,6%). Krwawienie śródczaszkowe zgłaszano u 1% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 0,9% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 5,0% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi w porównaniu z 3,1% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Inne zdarzenia krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

W badaniach osiowych III fazy z MF, zakażenia układu moczowego stopnia 3 lub 4 zgłaszano u 1,0% pacjentów, półpasiec u 4,3%, a gruźlicę u 1,0%. W badaniach klinicznych III fazy posocznicę zgłaszano u 3,0% pacjentów. Przedłużona obserwacja pacjentów leczonych ruksolitynibem nie wskazuje na występowanie tendencji świadczących o wzroście częstości występowania posocznicy w miarę upływu czasu.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z MF wzrost skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mmHg względem wartości wyjściowych odnotowano u 31,5% pacjentów podczas przynajmniej jednej wizyty w porównaniu z 19,5% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne. W badaniu COMFORT-I (pacjenci z MF) średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych wyniósł 0-2 mmHg w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu ze zmniejszeniem o 2-5 mmHg obserwowanym w grupie placebo. W badaniu COMFORT-II różnice w średnich wartościach pomiędzy grupą ruksolitynibu, a grupą kontrolną z MF były niewielkie.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z MF, w okresie randomizacji, średnie skurczowe ciśnienie krwi wzrosło o 0,65 mmHg w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu ze zmniejszeniem o 2 mmHg w grupie najlepszej dostępnej terapii.



#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Jakavi. Pacjentom podawano pojedyncze dawki do 200 mg przy dopuszczalnej ostrej tolerancji leczenia. Wielokrotne podawanie dawek większych niż zalecane wiąże się z nasiloną mielosupresją, w tym leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość  $IC_{50}$  wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u >95% pacjentów z PV.

Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach  $IC_{50}$  wahających się od 80 do 320 nM.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Ruksolitynib hamuje fosforylację STAT3 wywołaną przez cytokiny we krwi pełnej osób zdrowych, pacjentów z MF i pacjentów z PV. Ruksolitynib powodował maksymalne zahamowanie fosforylacji STAT3 dwie godziny po podaniu dawki, a powrót do wartości bliskich wartościom wyjściowym następował po 8 godzinach zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z MF, wskazując na brak kumulacji substancji czynnej lub jej czynnych metabolitów.

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

W gruntownym badaniu QT prowadzonym u osób zdrowych nie odnotowano danych wskazujących na występowanie wydłużenia QT/QTc pod wpływem ruksolitynibu po podaniu pojedynczych dawek leku aż do supratherapeutycznej dawki 200 mg, co świadczy o braku wpływu ruksolitynibu na repolaryzację serca.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

Badanie COMFORT-I było randomizowanym, podwójnie ślepym badaniem kontrolowanym placebo z udziałem 309 pacjentów opornych na dostępne leczenie lub niekwalifikujących się do niego. Pierwszorzędowym punktem końcowym w odniesieniu do skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego, stwierdzone w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT).

Do drugorzędowych punktów końcowych należał czas utrzymywania się  $\geq 35\%$  zmniejszenia objętości śledziony względem stanu wyjściowego, odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem całkowitego wyniku w punktowej skali oceny objawów, zmiany w całkowitym wyniku w punktowej skali oceny objawów od stanu wyjściowego do 24. tygodnia, mierzonego za pomocą Formularza Oceny Objawów Włóknienia Szpiku (MFSAF) w 2.0 dzienniczek pacjenta oraz całkowite przeżycie.

Badanie COMFORT-II było otwartym, randomizowanym badaniem z udziałem 219 pacjentów. Uczestnicy badania zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi lub do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię. W grupie najlepszej dostępnej terapii 47% pacjentów otrzymywało hydroksymocznik, a 16% pacjentów było leczonych glukokortykoidami. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 48. tygodniu względem stanu wyjściowego, na podstawie badania MRI lub CT.

Drugorzędowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego oraz utrzymywanie się  $\geq 35\%$  zmniejszenia objętości śledziony względem stanu wyjściowego.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II wyjściowe dane demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby były porównywalne pomiędzy grupami leczenia.

**Tabela 2** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi (n=144)	Najlepsza dostępna terapia (n=72)
Punkty czasowe	Tydzień 24		Tydzień 48	
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% przedziały ufności	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Wartość p	<0,0001		<0,0001	

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Najlepsza dostępna terapia	
Obecność mutacji JAK	Tak (n=113) n (%)	Nie (n=40) n (%)	Tak (n=121) n (%)	Nie (n=27) n (%)	Tak (n=110) n (%)	Nie (n=35) n (%)	Tak (n=49) n (%)	Nie (n=20) n (%)
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Punkt czasowy	Po 24 tygodniach				Po 48 tygodniach			

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

W badaniu COMFORT-I 45,9% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskało  $\geq 50\%$  poprawę całkowitego wyniku punktowego objawów w tygodniu 24 względem wyniku wyjściowego (mierzonego za pomocą MFSAF w. 2.0 dzienniczek pacjenta), w porównaniu z 5,3% pacjentów z grupy placebo ( $p < 0,0001$  w teście chi-kwadrat). Średnia zmiana w ogólnym stanie zdrowia w tygodniu 24, mierzona za pomocą formularza EORTC QLQ C30 wyniosła +12,3 dla produktu leczniczego Jakavi i -3,4 dla placebo ( $p < 0,0001$ ).

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

W badaniu COMFORT-II, po medianie obserwacji wynoszącej 34,7 miesięcy, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 19,9% w porównaniu z 30,1% u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię (BAT); HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85;  $p=0,009$ . W obu badaniach niższe wskaźniki zgonów odnotowane w grupie ruksolitynibu były spowodowane głównie wynikami uzyskanymi w podgrupach z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

#### Czerwienica prawdziwa

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, badanie III fazy kontrolowane wobec substancji czynnej (RESPONSE), z udziałem 222 pacjentów z PV, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, definiowane na podstawie kryteriów opublikowanych przez międzynarodową grupę roboczą European Leukemia Net (ELN). 110 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej ruksolitynibem, a 112 pacjentów do grupy otrzymującej BAT. Dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi wynosiła 10 mg dwa razy na dobę. Następnie dawki były dostosowywane do indywidualnych potrzeb pacjentów, w zależności od tolerancji i skuteczności, a maksymalna dawka wynosiła 25 mg dwa razy na dobę. Terapia BAT była dobierana przez badacza indywidualnie dla każdego pacjenta i obejmowała leczenie hydroksymocznikiem (59,5%), interferonem/ interferonem pegylowanym (11,7%), anagrelidem (7,2%), pipobromanem (1,8) oraz obserwację (15,3%).

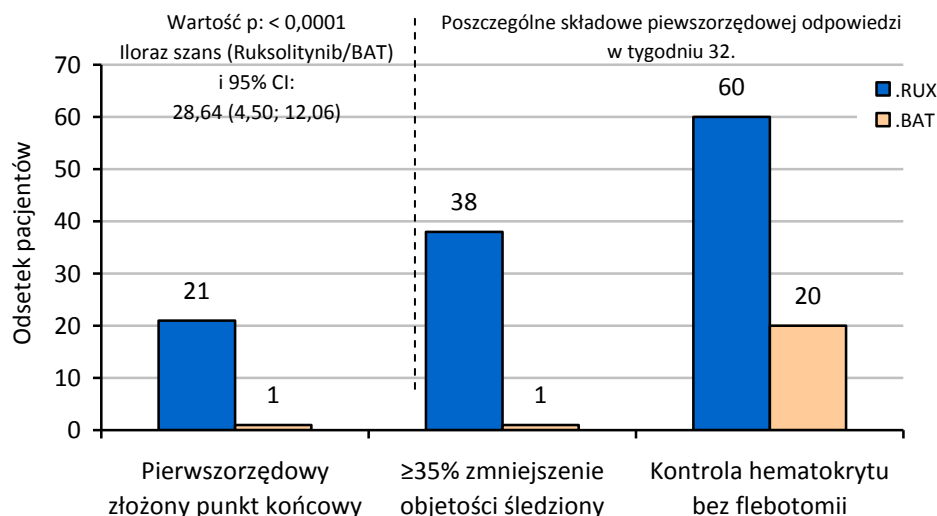
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany około 3 lat. U większości pacjentów (>80%) wykonano wcześniej co najmniej dwie flebotomie w ciągu ostatnich 24 tygodni poprzedzających kwalifikację. Brak jest danych porównawczych dotyczących długotrwałego przeżycia i częstości występowania powikłań choroby.

Pierwszorzędownym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano jako potwierdzona wartość HCT  $>45\%$ , tzn. wzrost o przynajmniej 3 punkty procentowe względem początkowej wartości HCT lub potwierdzona wartość HCT  $>48\%$ , w zależności od tego, która z tych wartości była niższa. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy i u których nie występowała progresja w tygodniu 48., a także odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną w tygodniu 32.

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędowego punktu końcowego w tygodniu 32.**



Nasilenie objawów ogólnych oceniano na podstawie wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) ocenianych przez pacjenta w kwestionariuszu MPN-SAF w postaci elektronicznego dzienniczka pacjenta, składającego się z 14 pytań. W tygodniu 32., 49% i 64% pacjentów leczonych ruksolitynibem uzyskało  $\geq 50\%$  zmniejszenie odpowiednio w TSS-14 i TSS-5, w porównaniu do zaledwie 5% i 11% pacjentów z grupy BAT.

Percepcję korzyści z leczenia mierzono za pomocą kwestionariusza Globalnego Wrażenia Zmiany w odczuciu Pacjenta (PGIC). 66% pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do 19% pacjentów leczonych BAT zgłaszało poprawę już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Poprawa w percepcji korzyści z leczenia była również większa u pacjentów leczonych ruksolitynibem w tygodniu 32. (78% w porównaniu z 33%).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ruksolitynib jest związkiem należącym do I grupy wg Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS), charakteryzującym się dużą przenikalnością, dobrą rozpuszczalnością i szybkim uwalnianiem. W badaniach klinicznych wykazano, że ruksolitynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) osiągane jest po około 1 godzinie od przyjęcia dawki. Na podstawie badania rozkładu masy przeprowadzonego u ludzi stwierdzono, że wchłanianie ruksolitynibu po podaniu doustnym, w postaci ruksolitynibu lub jego metabolitów powstałych w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia, wynosi co najmniej 95%. Średnia wartość  $C_{max}$  ruksolitynibu oraz pole pod krzywą (AUC) wzrastały proporcjonalnie po podaniu pojedynczych dawek z zakresu 5-200 mg. Nie obserwowano klinicznie istotnej zmiany w farmakokinetyce ruksolitynibu, gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem. Średnie stężenie  $C_{max}$  było umiarkowanie zmniejszone (24%), podczas, gdy średnie AUC pozostało niemal niezmienione (4% wzrost), gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

Ruksolitynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 (>50%), przy dodatkowym udziale CYP2C9. Związek macierzysty dominuje w osoczu człowieka, stanowiąc około 60% materiału związanego z lekiem, obecnego w krążeniu. W osoczu występują dwa główne, aktywne metabolity, stanowiące 25% i 11% AUC związku macierzystego. Metabolity te posiadają od połowy do jednej piątej aktywności farmakologicznej leku macierzystego wobec kinaz JAK. Łączna suma wszystkich aktywnych metabolitów odpowiada za 18% całkowitej aktywności farmakodynamicznej ruksolitynibu. W klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynib nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4 i nie jest silnym induktorem CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4 na podstawie badań *in vitro*. Dane *in vitro* wskazują, że ruksolitynib może hamować aktywność P-gp i BCRP.

### Eliminacja

Ruksolitynib jest wydalany głównie poprzez metabolizm. Średni okres półtrwania eliminacji ruksolitynibu wynosi około 3 godziny. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ruksolitynibu znakowanego [<sup>14</sup>C] zdrowym osobom dorosłym lek był eliminowany głównie przez metabolizm, przy czym 74% radioaktywności było wydalone z moczem, a 22% z kałem. Lek macierzysty w postaci niezmienionej stanowił mniej niż 1% całej wydalonej radioaktywności.

### Liniowość lub nielineowość

Proporcjonalność dawki wykazano w badaniach z podaniem dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Czynność nerek określano za pomocą zarówno wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), jak i stężenia kreatyniny w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg narażenie na ruksolitynib było podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia oraz u osób z prawidłową czynnością nerek. Jednak pole AUC metabolitów ruksolitynibu w osoczu miało tendencję wzrostową wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek i było ono najbardziej zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie wiadomo, czy zwiększona ekspozycja na metabolit ma wpływ na bezpieczeństwo stosowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową chorobą nerek zaleca się modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2). Podawanie leku wyłącznie w dniu dializy zmniejsza narażenie na metabolit, ale również zmniejsza działanie farmakodynamiczne, zwłaszcza w dniach pomiędzy dializami.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg ruksolitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia średnie AUC ruksolitynibu wzrastało u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby odpowiednio o 87%, 28% i 65% w porównaniu z osobami o prawidłowej funkcji wątroby. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy AUC a stopniem zaburzeń czynności wątroby w skali Child-Pugh. Okres półtrwania eliminacji w fazie końcowej był wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (4,1-5,0 godzin w porównaniu do 2,8 godzin). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o około 50% (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ruksolitynib był przedmiotem badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i toksyczności reprodukcyjnej oraz rakotwórczości. Do narządów docelowych związanych z farmakologicznym działaniem ruksolitynibu w badaniach z podaniem dawek wielokrotnych należy szpik, krew obwodowa oraz tkanki limfoidalne. U psów odnotowano zakażenia, na ogół związane z immunosupresją. W badaniu telemetrycznym psów odnotowano niepożądane spadki ciśnienia krwi wraz ze wzrostem częstości akcji serca, a w badaniu czynności oddechowej u szczurów obserwowano niekorzystne zmniejszenie pojemności minutowej. Granice (ustalone na podstawie  $C_{max}$  substancji niezwiązanej) stężenia, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych w badaniu na psach i szczurach były odpowiednio 15,7-krotnie oraz 10,4-krotnie wyższe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 25 mg dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnego wpływu ruksolitynibu w analizie jego działań neurofarmakologicznych.

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości lub rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/013-016

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>



▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 15 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 214,35 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Owalne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 15,0 x 7,0 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

Czerwienica prawdziwa (ang. *Polycythaemia vera* - PV)

Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Jakavi powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych.

Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki produktu leczniczego Jakavi, a następnie w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm<sup>3</sup> a 200 000/mm<sup>3</sup> oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm<sup>3</sup>. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm<sup>3</sup> a <100 000/mm<sup>3</sup>. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm<sup>3</sup> lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm<sup>3</sup>. U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększyć dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.

Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 zaleca się częstszą kontrolę (np. dwa razy w tygodniu) parametrów hematologicznych oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych leku związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi.

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Dane pozwalające określić optymalne dawkowanie u hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) są ograniczone. Symulacje farmakokinetyczne/farmakodynamiczne oparte na dostępnych danych dla tej populacji pacjentów sugerują, że dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i MF to pojedyncza dawka wielkości 15-20 mg lub 2 dawki wielkości 10 mg podawane w 12-godzinym odstępie, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Pojedyncza dawka w wysokości 15 mg jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi mieści się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>. Pojedyncza dawka w wysokości 20 mg lub 2 dawki wynoszące 10 mg podawane w 12-godzinym odstępie jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi wynosi >200 000/mm<sup>3</sup>. Kolejne dawki (pojedyncze podanie lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinym odstępie) należy podawać wyłącznie w dniach hemodializy, po każdej sesji dializy.

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### *Przerwanie leczenia*

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale zażyć kolejną przepisaną dawkę leku.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Jakavi może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Leczenie należy przerwać u pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej  $500/\text{mm}^3$  (patrz punkt 4.2).

Zauważono, że u pacjentów z małą liczbą płytek krwi ( $<200\,000/\text{mm}^3$ ) w chwili rozpoczynania terapii wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne.

Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8). Może jednak zająć konieczność przetoczenia płytek krwi, w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dl podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny (79,3% w porównaniu do 30,1%). U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi.

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Pełne badanie krwi należy wykonywać tak często, jak jest to wskazane klinicznie i w miarę potrzeby dostosowywać dawkę leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

Lekarze powinni pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy półpaśca, zalecając jak najwcześniejsze rozpoczynanie leczenia.

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania produktu leczniczego Jakavi w leczeniu MF zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Lekarze powinni zachować czujność szczególnie w odniesieniu do objawów, które mogą sugerować pojawienie się PML, których pacjenci mogą nie zauważyć (np. objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne). Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów, i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML.

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Jakavi objawy MF mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przegrali leczenie produktem leczniczym Jakavi doświadczając cięższych zdarzeń, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Jakavi przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ruksolitynib jest eliminowany poprzez metabolizm katalizowany przez CYP3A4 i CYP2C9. Z tego względu produkty lecznicze hamujące aktywność tych enzymów mogą powodować zwiększone narażenie na ruksolitynib.

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

U osób zdrowych otrzymujących ruksolitynib (pojedyncza dawka 50 mg) po przyjęciu silnego induktora CYP3A4, ryfampicyny (w dawce dobowej 600 mg przez 10 dni), AUC ruksolitynibu było mniejsze o 70% niż po podaniu produktu leczniczego Jakavi w monoterapii. Narażenie na czynne metabolity ruksolitynibu pozostało niezmienione. Ogółem aktywność farmakodynamiczna ruksolitynibu była podobna, co sugeruje, że pobudzenie CYP3A4 miało minimalny wpływ na farmakodynamikę. Może to jednak być związane z dużą dawką ruksolitynibu skutkującą działaniem farmakodynamicznym zbliżonym do  $E_{max}$ . U poszczególnych pacjentów może zająć potrzeba zwiększenia dawki ruksolitynibu w chwili rozpoczynania leczenia silnym induktorem enzymu.

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

Ruksolitynib może hamować glikoproteinę P i białko oporności raka piersi (BCRP) w jelicie. Może to spowodować wzrost ekspozycji układowej substratów tych transporterów, takich jak eteksylan dabigatranu, cyklosporyna, rosuwastatyna i potencjalnie digoksyna. Zaleca się terapeutyczne monitorowanie leków (TDM) lub stanu klinicznego po podaniu wymienionych substancji.

Istnieje możliwość, że potencjalne zahamowanie P-gp i BCRP w jelicie będzie zminimalizowane, jeśli czas pomiędzy podaniem leków będzie maksymalnie wydłużony.

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

Badanie przeprowadzone u osób zdrowych wykazało, że ruksolitynib nie hamuje metabolizmu doustnego substratu CYP3A4, midazolamu. Z tego względu nie przewiduje się wzrostu narażenia na substraty CYP3A4, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z produktem leczniczym Jakavi. Wyniki innego badania przeprowadzonego u osób zdrowych wskazywały, że produkt leczniczy Jakavi nie wpływa na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel. Dlatego nie przewiduje się, by skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających to skojarzenie była zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania ruksolitynibu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Produktu leczniczego Jakavi nie wolno stosować podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3) i dlatego w chwili rozpoczęcia leczenia należy przerwać karmienie piersią. Nie wiadomo, czy ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Dostępne toksykologiczne dane farmakodynamiczne zebrane od zwierząt wykazały, że ruksolitynib i jego metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3).

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki.

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.



Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i półpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

W programie badań klinicznych nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE, gdzie stopień 1 = zdarzenia o nasileniu łagodnym, stopień 2 = o nasileniu umiarkowanym, stopień 3 = o nasileniu ciężkim, a stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

Po przerwaniu leczenia u pacjentów z MF może wystąpić nawrót objawów MF, takich jak uczucie zmęczenia, ból kości, gorączka, świąd, nocne poty, objawowe powiększenie śledziony i utrata masy ciała. W badaniach klinicznych z MF całkowity wynik w punktowej skali występowania objawów MF stopniowo powracał do wartości wyjściowych w ciągu 7 dni od przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 2 lub wyższego wg CTCAE wyniosła 1,5 miesiąca. Jeden pacjent (0,3%) przerwał leczenie z powodu niedokrwistości.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny osiągnęło nadir wynoszący około 10 g/litr poniżej wartości wyjściowych po 8 do 12 tygodniach leczenia, a następnie stopniowo powracało, by osiągnąć nowy stan stacjonarny wynoszący około 5 g/litr poniżej wartości wyjściowych. Prawdopodobnie tę obserwację obserwowano u pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymali oni transfuzję krwi podczas leczenia, czy nie.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów z MF leczonych produktem leczniczym Jakavi i 37,7% pacjentów z MF przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erytrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erytrocytarnej wynosiła 53,4% w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi oraz 41,1% w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię.

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. W okresie randomizacji wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki leku z powodu neutropenii zgłaszano u 1,0% pacjentów, a 0,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu neutropenii.

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

W badaniach osiowych III z MF fazy krwawienia (w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia) zgłaszano u 32,6% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 23,2% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne (placebo lub najlepszą dostępną terapię). Częstość występowania zdarzeń stopnia 3-4 była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi i otrzymujących leczenie referencyjne (4,7% w porównaniu z 3,1%). Większość pacjentów z krwawieniem występującym podczas leczenia zgłaszało wylewy podskórne (65,3%). Wylewy podskórne były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi w porównaniu z leczeniem referencyjnym (21,3% w porównaniu z 11,6%). Krwawienie śródczaszkowe zgłaszano u 1% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 0,9% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 5,0% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi w porównaniu z 3,1% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Inne zdarzenia krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

W badaniach osiowych III fazy z MF, zakażenia układu moczowego stopnia 3 lub 4 zgłaszano u 1,0% pacjentów, półpasiec u 4,3%, a gruźlicę u 1,0%. W badaniach klinicznych III fazy posocznice zgłaszano u 3,0% pacjentów. Przedłużona obserwacja pacjentów leczonych ruksolitynibem nie wskazuje na występowanie tendencji świadczących o wzroście częstości występowania posocznicy w miarę upływu czasu.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z MF wzrost skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mmHg względem wartości wyjściowych odnotowano u 31,5% pacjentów podczas przynajmniej jednej wizyty w porównaniu z 19,5% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne. W badaniu COMFORT-I (pacjenci z MF) średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych wyniósł 0-2 mmHg w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu ze zmniejszeniem o 2-5 mmHg obserwowanym w grupie placebo. W badaniu COMFORT-II różnice w średnich wartościach pomiędzy grupą ruksolitynibu, a grupą kontrolną z MF były niewielkie.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z MF, w okresie randomizacji, średnie skurczowe ciśnienie krwi wzrosło o 0,65 mmHg w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu ze zmniejszeniem o 2 mmHg w grupie najlepszej dostępnej terapii.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Jakavi. Pacjentom podawano pojedyncze dawki do 200 mg przy dopuszczalnej ostrej tolerancji leczenia. Wielokrotne podawanie dawek większych niż zalecane wiąże się z nasiloną mielosupresją, w tym leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość  $IC_{50}$  wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u >95% pacjentów z PV.

Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach  $IC_{50}$  wahających się od 80 do 320 nM.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Ruksolitynib hamuje fosforylację STAT3 wywołaną przez cytokiny we krwi pełnej osób zdrowych, pacjentów z MF i pacjentów z PV. Ruksolitynib powodował maksymalne zahamowanie fosforylacji STAT3 dwie godziny po podaniu dawki, a powrót do wartości bliskich wartościom wyjściowym następował po 8 godzinach zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z MF, wskazując na brak kumulacji substancji czynnej lub jej czynnych metabolitów.

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

W gruntownym badaniu QT prowadzonym u osób zdrowych nie odnotowano danych wskazujących na występowanie wydłużenia QT/QTc pod wpływem ruksolitynibu po podaniu pojedynczych dawek leku aż do supratherapeutycznej dawki 200 mg, co świadczy o braku wpływu ruksolitynibu na repolaryzację serca.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

Badanie COMFORT-I było randomizowanym, podwójnie ślepyim badaniem kontrolowanym placebo z udziałem 309 pacjentów opornych na dostępne leczenie lub niekwalifikujących się do niego. Pierwszorzędowym punktem końcowym w odniesieniu do skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego, stwierdzone w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT).

Do drugorzędowych punktów końcowych należał czas utrzymywania się  $\geq 35\%$  zmniejszenia objętości śledziony względem stanu wyjściowego, odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem całkowitego wyniku w punktowej skali oceny objawów, zmiany w całkowitym wyniku w punktowej skali oceny objawów od stanu wyjściowego do 24. tygodnia, mierzonego za pomocą Formularza Oceny Objawów Włóknienia Szpiku (MFSAF) w 2.0 dzienniczek pacjenta oraz całkowite przeżycie.

Badanie COMFORT-II było otwartym, randomizowanym badaniem z udziałem 219 pacjentów. Uczestnicy badania zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi lub do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię. W grupie najlepszej dostępnej terapii 47% pacjentów otrzymywało hydroksymocznik, a 16% pacjentów było leczonych glukokortykoidami. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 48. tygodniu względem stanu wyjściowego, na podstawie badania MRI lub CT.

Drugorzędowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego oraz utrzymywanie się  $\geq 35\%$  zmniejszenia objętości śledziony względem stanu wyjściowego.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II wyjściowe dane demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby były porównywalne pomiędzy grupami leczenia.

**Tabela 2 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi (n=144)	Najlepsza dostępna terapia (n=72)
Punkty czasowe	Tydzień 24		Tydzień 48	
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% przedziały ufności	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Wartość p	<0,0001		<0,0001	

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3**    **Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)**

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Najlepsza dostępna terapia	
Obecność mutacji JAK	Tak (n=113) n (%)	Nie (n=40) n (%)	Tak (n=121) n (%)	Nie (n=27) n (%)	Tak (n=110) n (%)	Nie (n=35) n (%)	Tak (n=49) n (%)	Nie (n=20) n (%)
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Punkt czasowy	Po 24 tygodniach				Po 48 tygodniach			

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

W badaniu COMFORT-I 45,9% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskało  $\geq 50\%$  poprawę całkowitego wyniku punktowego objawów w tygodniu 24 względem wyniku wyjściowego (mierzonego za pomocą MFSAF w. 2.0 dzienniczek pacjenta), w porównaniu z 5,3% pacjentów z grupy placebo ( $p < 0,0001$  w teście chi-kwadrat). Średnia zmiana w ogólnym stanie zdrowia w tygodniu 24, mierzona za pomocą formularza EORTC QLQ C30 wyniosła +12,3 dla produktu leczniczego Jakavi i -3,4 dla placebo ( $p < 0,0001$ ).

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

W badaniu COMFORT-II, po medianie obserwacji wynoszącej 34,7 miesięcy, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 19,9% w porównaniu z 30,1% u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię (BAT); HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85;  $p = 0,009$ . W obu badaniach niższe wskaźniki zgonów odnotowane w grupie ruksolitynibu były spowodowane głównie wynikami uzyskanymi w podgrupach z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.



### Czerwienica prawdziwa

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, badanie III fazy kontrolowane wobec substancji czynnej (RESPONSE), z udziałem 222 pacjentów z PV, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, definiowane na podstawie kryteriów opublikowanych przez międzynarodową grupę roboczą European Leukemia Net (ELN). 110 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej ruksolitynibem, a 112 pacjentów do grupy otrzymującej BAT. Dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi wynosiła 10 mg dwa razy na dobę. Następnie dawki były dostosowywane do indywidualnych potrzeb pacjentów, w zależności od tolerancji i skuteczności, a maksymalna dawka wynosiła 25 mg dwa razy na dobę. Terapia BAT była dobierana przez badacza indywidualnie dla każdego pacjenta i obejmowała leczenie hydroksymocznikiem (59,5%), interferonem/ interferonem pegylowanym (11,7%), anagrelidem (7,2%), pipobromanem (1,8) oraz obserwację (15,3%).

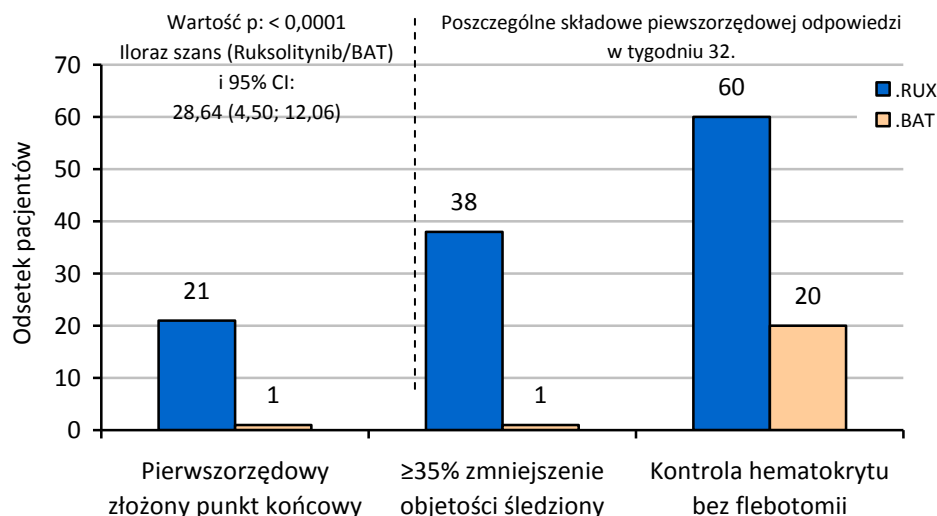
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany około 3 lat. U większości pacjentów (>80%) wykonano wcześniej co najmniej dwie flebotomie w ciągu ostatnich 24 tygodni poprzedzających kwalifikację. Brak jest danych porównawczych dotyczących długotrwałego przeżycia i częstości występowania powikłań choroby.

Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano jako potwierdzona wartość HCT  $>45\%$ , tzn. wzrost o przynajmniej 3 punkty procentowe względem początkowej wartości HCT lub potwierdzona wartość HCT  $>48\%$ , w zależności od tego, która z tych wartości była niższa. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy i u których nie występowała progresja w tygodniu 48., a także odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną w tygodniu 32.

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędkowego punktu końcowego w tygodniu 32.**



Nasilenie objawów ogólnych oceniano na podstawie wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) ocenianych przez pacjenta w kwestionariuszu MPN-SAF w postaci elektronicznego dzienniczka pacjenta, składającego się z 14 pytań. W tygodniu 32., 49% i 64% pacjentów leczonych ruksolitynibem uzyskało  $\geq 50\%$  zmniejszenie odpowiednio w TSS-14 i TSS-5, w porównaniu do zaledwie 5% i 11% pacjentów z grupy BAT.

Percepcję korzyści z leczenia mierzono za pomocą kwestionariusza Globalnego Wrażenia Zmiany w odczuciu Pacjenta (PGIC). 66% pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do 19% pacjentów leczonych BAT zgłaszało poprawę już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Poprawa w percepcji korzyści z leczenia była również większa u pacjentów leczonych ruksolitynibem w tygodniu 32. (78% w porównaniu z 33%).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ruksolitynib jest związkiem należącym do I grupy wg Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS), charakteryzującym się dużą przenikalnością, dobrą rozpuszczalnością i szybkim uwalnianiem. W badaniach klinicznych wykazano, że ruksolitynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) osiągane jest po około 1 godzinie od przyjęcia dawki. Na podstawie badania rozkładu masy przeprowadzonego u ludzi stwierdzono, że wchłanianie ruksolitynibu po podaniu doustnym, w postaci ruksolitynibu lub jego metabolitów powstałych w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia, wynosi co najmniej 95%. Średnia wartość  $C_{max}$  ruksolitynibu oraz pole pod krzywą (AUC) wzrastały proporcjonalnie po podaniu pojedynczych dawek z zakresu 5-200 mg. Nie obserwowano klinicznie istotnej zmiany w farmakokinetyce ruksolitynibu, gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem. Średnie stężenie  $C_{max}$  było umiarkowanie zmniejszone (24%), podczas, gdy średnie AUC pozostało niemal niezmienione (4% wzrost), gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

Ruksolitynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 (>50%), przy dodatkowym udziale CYP2C9. Związek macierzysty dominuje w osoczu człowieka, stanowiąc około 60% materiału związanego z lekiem, obecnego w krążeniu. W osoczu występują dwa główne, aktywne metabolity, stanowiące 25% i 11% AUC związku macierzystego. Metabolity te posiadają od połowy do jednej piątej aktywności farmakologicznej leku macierzystego wobec kinaz JAK. Łączna suma wszystkich aktywnych metabolitów odpowiada za 18% całkowitej aktywności farmakodynamicznej ruksolitynibu. W klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynib nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4 i nie jest silnym induktorem CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4 na podstawie badań *in vitro*. Dane *in vitro* wskazują, że ruksolitynib może hamować aktywność P-gp i BCRP.

### Eliminacja

Ruksolitynib jest wydalany głównie poprzez metabolizm. Średni okres półtrwania eliminacji ruksolitynibu wynosi około 3 godziny. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ruksolitynibu znakowanego [<sup>14</sup>C] zdrowym osobom dorosłym lek był eliminowany głównie przez metabolizm, przy czym 74% radioaktywności było wydalone z moczem, a 22% z kałem. Lek macierzysty w postaci niezmienionej stanowił mniej niż 1% całej wydalonej radioaktywności.

### Liniowość lub nielineowość

Proporcjonalność dawki wykazano w badaniach z podaniem dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Czynność nerek określano za pomocą zarówno wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), jak i stężenia kreatyniny w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg narażenie na ruksolitynib było podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia oraz u osób z prawidłową czynnością nerek. Jednak pole AUC metabolitów ruksolitynibu w osoczu miało tendencję wzrostową wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek i było ono najbardziej zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie wiadomo, czy zwiększona ekspozycja na metabolit ma wpływ na bezpieczeństwo stosowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową chorobą nerek zaleca się modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2). Podawanie leku wyłącznie w dniu dializy zmniejsza narażenie na metabolit, ale również zmniejsza działanie farmakodynamiczne, zwłaszcza w dniach pomiędzy dializami.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg ruksolitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia średnie AUC ruksolitynibu wzrastało u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby odpowiednio o 87%, 28% i 65% w porównaniu z osobami o prawidłowej funkcji wątroby. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy AUC a stopniem zaburzeń czynności wątroby w skali Child-Pugh. Okres półtrwania eliminacji w fazie końcowej był wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (4,1-5,0 godzin w porównaniu do 2,8 godzin). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o około 50% (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ruksolitynib był przedmiotem badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i toksyczności reprodukcyjnej oraz rakotwórczości. Do narządów docelowych związanych z farmakologicznym działaniem ruksolitynibu w badaniach z podaniem dawek wielokrotnych należy szpik, krew obwodowa oraz tkanki limfoidalne. U psów odnotowano zakażenia, na ogół związane z immunosupresją. W badaniu telemetrycznym psów odnotowano niepożądane spadki ciśnienia krwi wraz ze wzrostem częstości akcji serca, a w badaniu czynności oddechowej u szczurów obserwowano niekorzystne zmniejszenie pojemności minutowej. Granice (ustalone na podstawie  $C_{max}$  substancji niezwiązanej) stężenia, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych w badaniu na psach i szczurach były odpowiednio 15,7-krotnie oraz 10,4-krotnie wyższe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 25 mg dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnego wpływu ruksolitynibu w analizie jego działań neurofarmakologicznych.

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości lub rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/002  
EU/1/12/773/007-009

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 20 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 285,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Podługne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 16,5 x 7,4 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

Czerwienica prawdziwa (ang. *Polycythaemia vera* - PV)

Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Jakavi powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych.

Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki produktu leczniczego Jakavi, a następnie w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

## Dawkowanie

### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $200\,000/\text{mm}^3$  oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi  $>200\,000/\text{mm}^3$ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy  $50\,000/\text{mm}^3$  a  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

### Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż  $500/\text{mm}^3$ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększyć dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.

Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.

Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

### Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 zaleca się częstszą kontrolę (np. dwa razy w tygodniu) parametrów hematologicznych oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych leku związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi.

### Szczególne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Dane pozwalające określić optymalne dawkowanie u hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) są ograniczone. Symulacje farmakokinetyczne/farmakodynamiczne oparte na dostępnych danych dla tej populacji pacjentów sugerują, że dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i MF to pojedyncza dawka wielkości 15-20 mg lub 2 dawki wielkości 10 mg podawane w 12-godzinnym odstępie, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Pojedyncza dawka w wysokości 15 mg jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi mieści się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>. Pojedyncza dawka w wysokości 20 mg lub 2 dawki wynoszące 10 mg podawane w 12-godzinnym odstępie jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi wynosi >200 000/mm<sup>3</sup>. Kolejne dawki (pojedyncze podanie lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnym odstępie) należy podawać wyłącznie w dniach hemodializy, po każdej sesji dializy.

Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żylniej (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Jakavi, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne. Dawkę produktu leczniczego Jakavi można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

#### *Osoby starsze (≥65 lat)*

Dodatkowe dostosowywanie dawki u osób starszych nie jest zalecane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

#### Przerwanie leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziona ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale zażyć kolejną przepisaną dawkę leku.



### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Jakavi może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Leczenie należy przerwać u pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej  $50\,000/\text{mm}^3$  lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej  $500/\text{mm}^3$  (patrz punkt 4.2).

Zauważono, że u pacjentów z małą liczbą płytek krwi ( $<200\,000/\text{mm}^3$ ) w chwili rozpoczynania terapii wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne.

Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8). Może jednak zająć konieczność przetoczenia płytek krwi, w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dl podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny (79,3% w porównaniu do 30,1%). U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi.

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Pełne badanie krwi należy wykonywać tak często, jak jest to wskazane klinicznie i w miarę potrzeby dostosowywać dawkę leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

#### Zakażenia

Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, mykobakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. U pacjentów przyjmujących Jakavi z powodu MF, zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy ocenić pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Należy uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub) jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

#### Półpasiec

Lekarze powinni pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy półpaśca, zalecając jak najwcześniejsze rozpoczynanie leczenia.

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania produktu leczniczego Jakavi w leczeniu MF zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Lekarze powinni zachować czujność szczególnie w odniesieniu do objawów, które mogą sugerować pojawienie się PML, których pacjenci mogą nie zauważyć (np. objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne). Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów, i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML.

#### Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC). U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 4.2 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania tych leków nie są znane (patrz punkt 4.5).

#### Działania występujące po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Jakavi objawy MF mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przegrali leczenie produktem leczniczym Jakavi doświadczając cięższych zdarzeń, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Jakavi przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ruksolitynib jest eliminowany poprzez metabolizm katalizowany przez CYP3A4 i CYP2C9. Z tego względu produkty lecznicze hamujące aktywność tych enzymów mogą powodować zwiększone narażenie na ruksolitynib.

#### Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

##### Inhibitory CYP3A4

*Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)*

U osób zdrowych jednoczesne podawanie produktu leczniczego Jakavi (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając produkt leczniczy Jakavi z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

##### *Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Na podstawie modelowania komputerowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu).

#### Induktory enzymów

*Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))*

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

U osób zdrowych otrzymujących ruksolitynib (pojedyncza dawka 50 mg) po przyjęciu silnego induktora CYP3A4, ryfampicyny (w dawce dobowej 600 mg przez 10 dni), AUC ruksolitynibu było mniejsze o 70% niż po podaniu produktu leczniczego Jakavi w monoterapii. Narażenie na czynne metabolity ruksolitynibu pozostało niezmienione. Ogółem aktywność farmakodynamiczna ruksolitynibu była podobna, co sugeruje, że pobudzenie CYP3A4 miało minimalny wpływ na farmakodynamikę. Może to jednak być związane z dużą dawką ruksolitynibu skutkującą działaniem farmakodynamicznym zbliżonym do  $E_{max}$ . U poszczególnych pacjentów może zająć potrzeba zwiększenia dawki ruksolitynibu w chwili rozpoczynania leczenia silnym induktorem enzymu.

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib  
Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna,  
erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

Ruksolitynib może hamować glikoproteinę P i białko oporności raka piersi (BCRP) w jelicie. Może to spowodować wzrost ekspozycji układowej substratów tych transporterów, takich jak eteksylan dabigatranu, cyklosporyna, rosuwastatyna i potencjalnie digoksyna. Zaleca się terapeutyczne monitorowanie leków (TDM) lub stanu klinicznego po podaniu wymienionych substancji.

Istnieje możliwość, że potencjalne zahamowanie P-gp i BCRP w jelicie będzie zminimalizowane, jeśli czas pomiędzy podaniem leków będzie maksymalnie wydłużony.

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Jednoczesne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Nie wiadomo, czy zahamowanie kinaz janusowych (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) przez produkt leczniczy Jakavi zmniejsza skuteczność krwiotwórczych czynników wzrostu lub czy krwiotwórcze czynniki wzrostu mają wpływ na skuteczność produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.4).

Leczenie cytoredukcyjne

Jednoczesne stosowanie terapii cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi nie było badane. Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tych leków nie jest znane (patrz punkt 4.4).

Badanie przeprowadzone u osób zdrowych wykazało, że ruksolitynib nie hamuje metabolizmu doustnego substratu CYP3A4, midazolamu. Z tego względu nie przewiduje się wzrostu narażenia na substraty CYP3A4, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z produktem leczniczym Jakavi. Wyniki innego badania przeprowadzonego u osób zdrowych wskazywały, że produkt leczniczy Jakavi nie wpływa na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel. Dlatego nie przewiduje się, by skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających to skojarzenie była zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania ruksolitynibu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża i antykoncepcja u kobiet

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Produktu leczniczego Jakavi nie wolno stosować podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3) i dlatego w chwili rozpoczęcia leczenia należy przerwać karmienie piersią. Nie wiadomo, czy ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Dostępne toksykologiczne dane farmakodynamiczne zebrane od zwierząt wykazały, że ruksolitynib i jego metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3).

#### Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została ustalona w oparciu o łączną liczbę 855 pacjentów (z MF lub PV), otrzymujących produkt leczniczy Jakavi w badaniach II i III fazy.

#### Włóknienie szpiku

W dwóch randomizowanych badaniach kluczowych, COMFORT-I i COMFORT-II, mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy. Spośród 301 pacjentów, u 111 (36,9%) osób początkowa liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 100 000/mm<sup>3</sup> do 200 000/mm<sup>3</sup>, a u 190 (63,1%) osób początkowa liczba płytek krwi wyniosła >200 000/mm<sup>3</sup>.

W tych badaniach klinicznych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, miało miejsce u 11,3% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%).

Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki.

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipercholesterolemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 4. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Przewidywaną konsekwencją przedłużonego okresu obserwacji był wzrost skumulowanej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych po dokonaniu oceny danych dotyczących bezpieczeństwa z 3-letniego okresu obserwacji (mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 33,2 miesiąca w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu) u 457 pacjentów z włóknieniem szpiku leczonych ruksolitynibem w okresie randomizacji i leczenia przedłużonego w dwóch rejestracyjnych badaniach III fazy. W ocenie tej uwzględniono dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (n=301) oraz pacjentów z grup leczenia kontrolnego, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie leczenia zgodnie z planem badania skrzyżowanego (n=156). Po włączeniu do oceny tych zaktualizowanych danych przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano u 17,1% pacjentów leczonych ruksolitynibem.

#### Czerwienica prawdziwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi oceniano u 110 pacjentów z PV w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy RESPONSE. Wymienione niżej działania niepożądane leku odnoszą się do początkowego okresu badania (do tygodnia 32.), przy takiej samej ekspozycji na ruksolitynib i najlepszą dostępną terapię (BAT), co odpowiada medianie ekspozycji na produkt leczniczy Jakavi wynoszącej 7,8 miesięcy. Średnia wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi wyniosła około 60 lat.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 3,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 1,8% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (43,6%) i małopłytkowość (24,5%). Niedokrwistość lub małopłytkowość stopnia 3. i 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 1,8% lub 5,5%.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały zawroty głowy (15,5%), zaparcia (8,2%) i półpasiec (6,4%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) to hipercholesterolemia (30,0%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22,7%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Były to we wszystkich przypadkach zdarzenia stopnia 1. i 2. wg CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia wzrostu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania: Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na produkt leczniczy Jakavi wyniosła 18,6 miesięcy (zakres: 0,3 do 35,9 miesięcy). Przy dłuższej ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała; nie poczyniono jednak żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. Po dostosowaniu wyników z uwzględnieniem ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z częstością ich występowania w początkowym okresie badania.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

W programie badań klinicznych nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE, gdzie stopień 1 = zdarzenia o nasileniu łagodnym, stopień 2 = o nasileniu umiarkowanym, stopień 3 = o nasileniu ciężkim, a stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia układu moczowego <sup>a,d</sup>	Bardzo często	Często
Półpasiec <sup>a,d</sup>	Często	Często
Gruźlica <sup>e</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>b,d</sup></b>		
Niedokrwistość <sup>b</sup>	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia <sup>b</sup>		
Stopnia 4. wg CTCAE <sup>c</sup> (<500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Często	Bardzo często

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Przyrost masy ciała <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia <sup>b</sup> Stopnia 1. i 2. wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup> Stopnia 1. wg CTCAE <sup>c</sup>	-	Bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zawroty głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy <sup>a</sup>	Bardzo często	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wzdęcia z oddawaniem gazów <sup>a</sup>	Często	-
Zaparcie <sup>a</sup>	-	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>b</sup> Stopnia 3. wg CTCAE <sup>c</sup> (>5x – 20 x GGN)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> Dowolnego stopnia wg CTCAE <sup>c</sup>	Bardzo często	Bardzo często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie <sup>a</sup>	-	Bardzo często
<sup>a</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>b</sup> Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. - Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. - Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. <sup>c</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu <sup>d</sup> Te działania niepożądane zostały omówione w tekście. <sup>e</sup> Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

Po przerwaniu leczenia u pacjentów z MF może wystąpić nawrót objawów MF, takich jak uczucie zmęczenia, ból kości, gorączka, świąd, nocne poty, objawowe powiększenie śledziony i utrata masy ciała. W badaniach klinicznych z MF całkowity wynik w punktowej skali występowania objawów MF stopniowo powracał do wartości wyjściowych w ciągu 7 dni od przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).



## Opis wybranych działań niepożądanych leku

### *Niedokrwistość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 2 lub wyższego wg CTCAE wyniosła 1,5 miesiąca. Jeden pacjent (0,3%) przerwał leczenie z powodu niedokrwistości.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny osiągnęło nadir wynoszący około 10 g/litr poniżej wartości wyjściowych po 8 do 12 tygodniach leczenia, a następnie stopniowo powracało, by osiągnąć nowy stan stacjonarny wynoszący około 5 g/litr poniżej wartości wyjściowych. Prawidłowość tę obserwowano u pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymali oni transfuzję krwi podczas leczenia, czy nie.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów z MF leczonych produktem leczniczym Jakavi i 37,7% pacjentów z MF przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erytrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erytrocytarnej wynosiła 53,4% w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi oraz 41,1% w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię.

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (43,6% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 1,8% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

### *Małopłytkowość*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej  $50\ 000/\text{mm}^3$  wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  do  $200\ 000/\text{mm}^3$  przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi  $>200\ 000/\text{mm}^3$  (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (24,5%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (5,5%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

### *Neutropenia*

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. W okresie randomizacji wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki leku z powodu neutropenii zgłaszano u 1,0% pacjentów, a 0,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu neutropenii.

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u dwóch pacjentów (1,8%), przy czym u jednego z nich wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE.

### *Krwawienie*

W badaniach osiowych III z MF fazy krwawienia (w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia) zgłaszano u 32,6% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 23,2% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne (placebo lub najlepszą dostępną terapię). Częstość występowania zdarzeń stopnia 3-4 była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi i otrzymujących leczenie referencyjne (4,7% w porównaniu z 3,1%). Większość pacjentów z krwawieniem występującym podczas leczenia zgłaszało wylewy podskórne (65,3%). Wylewy podskórne były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi w porównaniu z leczeniem referencyjnym (21,3% w porównaniu z 11,6%). Krwawienie śródczaszkowe zgłaszano u 1% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 0,9% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 5,0% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi w porównaniu z 3,1% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Inne zdarzenia krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

W głównych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 20% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. Wylewy podskórne zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie najlepszej dostępnej terapii (10,9% w por. do 8,1%). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Jakavi wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 11,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

### *Zakażenia*

W badaniach osiowych III fazy z MF, zakażenia układu moczowego stopnia 3 lub 4 zgłaszano u 1,0% pacjentów, półpasiec u 4,3%, a gruźlicę u 1,0%. W badaniach klinicznych III fazy posocznice zgłaszano u 3,0% pacjentów. Przedłużona obserwacja pacjentów leczonych ruksolitynibem nie wskazuje na występowanie tendencji świadczących o wzroście częstości występowania posocznicy w miarę upływu czasu.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,9%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4. Częstość występowania zakażeń półpaścem była nieco większa u pacjentów z PV (6,4%) niż u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólu stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem.

### *Wzrost skurczowego ciśnienia krwi*

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z MF wzrost skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mmHg względem wartości wyjściowych odnotowano u 31,5% pacjentów podczas przynajmniej jednej wizyty w porównaniu z 19,5% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne. W badaniu COMFORT-I (pacjenci z MF) średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych wyniósł 0-2 mmHg w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu ze zmniejszeniem o 2-5 mmHg obserwowanym w grupie placebo. W badaniu COMFORT-II różnice w średnich wartościach pomiędzy grupą ruksolitynibu, a grupą kontrolną z MF były niewielkie.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z MF, w okresie randomizacji, średnie skurczowe ciśnienie krwi wzrosło o 0,65 mmHg w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu ze zmniejszeniem o 2 mmHg w grupie najlepszej dostępnej terapii.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Jakavi. Pacjentom podawano pojedyncze dawki do 200 mg przy dopuszczalnej ostrej tolerancji leczenia. Wielokrotne podawanie dawek większych niż zalecane wiąże się z nasiloną mielosupresją, w tym leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

#### Mechanizm działania

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość  $IC_{50}$  wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u >95% pacjentów z PV.

Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach  $IC_{50}$  wahających się od 80 do 320 nM.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Ruksolitynib hamuje fosforylację STAT3 wywołaną przez cytokiny we krwi pełnej osób zdrowych, pacjentów z MF i pacjentów z PV. Ruksolitynib powodował maksymalne zahamowanie fosforylacji STAT3 dwie godziny po podaniu dawki, a powrót do wartości bliskich wartościom wyjściowym następował po 8 godzinach zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z MF, wskazując na brak kumulacji substancji czynnej lub jej czynnych metabolitów.

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak  $TNF\alpha$ , IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

W gruntownym badaniu QT prowadzonym u osób zdrowych nie odnotowano danych wskazujących na występowanie wydłużenia QT/QTc pod wpływem ruksolitynibu po podaniu pojedynczych dawek leku aż do supratherapeutycznej dawki 200 mg, co świadczy o braku wpływu ruksolitynibu na repolaryzację serca.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

Badanie COMFORT-I było randomizowanym, podwójnie ślepyim badaniem kontrolowanym placebo z udziałem 309 pacjentów opornych na dostępne leczenie lub niekwalifikujących się do niego. Pierwszorzędowym punktem końcowym w odniesieniu do skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego, stwierdzone w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT).

Do drugorzędowych punktów końcowych należał czas utrzymywania się  $\geq 35\%$  zmniejszenia objętości śledziony względem stanu wyjściowego, odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem całkowitego wyniku w punktowej skali oceny objawów, zmiany w całkowitym wyniku w punktowej skali oceny objawów od stanu wyjściowego do 24. tygodnia, mierzonego za pomocą Formularza Oceny Objawów Włóknienia Szpiku (MFSAF) w 2.0 dzienniczek pacjenta oraz całkowite przeżycie.

Badanie COMFORT-II było otwartym, randomizowanym badaniem z udziałem 219 pacjentów. Uczestnicy badania zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi lub do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię. W grupie najlepszej dostępnej terapii 47% pacjentów otrzymywało hydroksymocznik, a 16% pacjentów było leczonych glukokortykoidami. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 48. tygodniu względem stanu wyjściowego, na podstawie badania MRI lub CT.

Drugorzędowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego oraz utrzymywanie się  $\geq 35\%$  zmniejszenia objętości śledziony względem stanu wyjściowego.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II wyjściowe dane demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby były porównywalne pomiędzy grupami leczenia.

**Tabela 2 Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi (n=144)	Najlepsza dostępna terapia (n=72)
Punkty czasowe	Tydzień 24		Tydzień 48	
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% przedziały ufności	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Wartość p	<0,0001		<0,0001	

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał  $\geq 35\%$  redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne włóknienie szpiku, włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

**Tabela 3** Odsetek pacjentów z  $\geq 35\%$  zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Najlepsza dostępna terapia	
Obecność mutacji JAK	Tak (n=113) n (%)	Nie (n=40) n (%)	Tak (n=121) n (%)	Nie (n=27) n (%)	Tak (n=110) n (%)	Nie (n=35) n (%)	Tak (n=49) n (%)	Nie (n=20) n (%)
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Punkt czasowy	Po 24 tygodniach				Po 48 tygodniach			

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ( $\geq 35\%$  zmniejszenie) podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

W badaniu COMFORT-I 45,9% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskało  $\geq 50\%$  poprawę całkowitego wyniku punktowego objawów w tygodniu 24 względem wyniku wyjściowego (mierzonego za pomocą MFSAF w. 2.0 dzienniczek pacjenta), w porównaniu z 5,3% pacjentów z grupy placebo ( $p < 0,0001$  w teście chi-kwadrat). Średnia zmiana w ogólnym stanie zdrowia w tygodniu 24, mierzona za pomocą formularza EORTC QLQ C30 wyniosła +12,3 dla produktu leczniczego Jakavi i -3,4 dla placebo ( $p < 0,0001$ ).

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029;  $p = 0,668$ .

W badaniu COMFORT-II, po medianie obserwacji wynoszącej 34,7 miesięcy, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 19,9% w porównaniu z 30,1% u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię (BAT); HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85;  $p = 0,009$ . W obu badaniach niższe wskaźniki zgonów odnotowane w grupie ruksolitynibu były spowodowane głównie wynikami uzyskanymi w podgrupach z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

### Czerwienica prawdziwa

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, badanie III fazy kontrolowane wobec substancji czynnej (RESPONSE), z udziałem 222 pacjentów z PV, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, definiowane na podstawie kryteriów opublikowanych przez międzynarodową grupę roboczą European Leukemia Net (ELN). 110 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej ruksolitynibem, a 112 pacjentów do grupy otrzymującej BAT. Dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi wynosiła 10 mg dwa razy na dobę. Następnie dawki były dostosowywane do indywidualnych potrzeb pacjentów, w zależności od tolerancji i skuteczności, a maksymalna dawka wynosiła 25 mg dwa razy na dobę. Terapia BAT była dobierana przez badacza indywidualnie dla każdego pacjenta i obejmowała leczenie hydroksymocznikiem (59,5%), interferonem/ interferonem pegylowanym (11,7%), anagrelidem (7,2%), pipobromanem (1,8) oraz obserwację (15,3%).

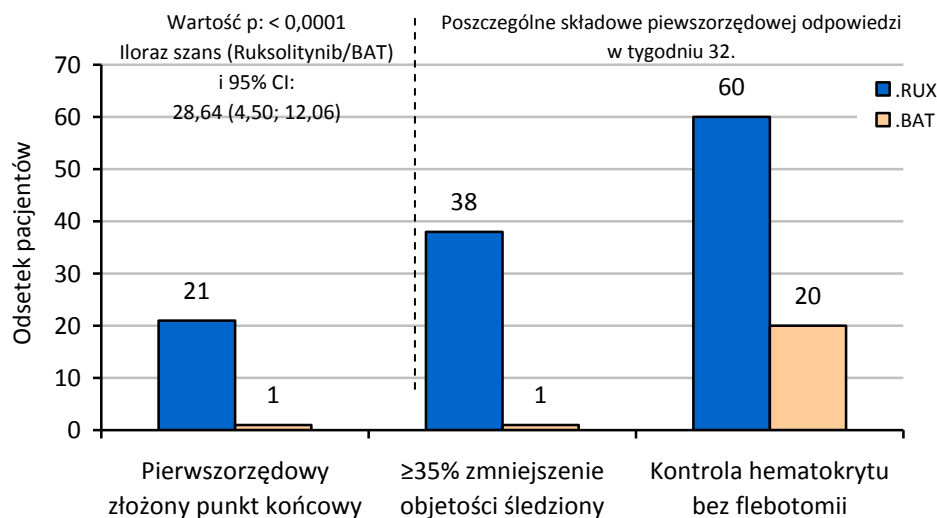
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany około 3 lat. U większości pacjentów (>80%) wykonano wcześniej co najmniej dwie flebotomie w ciągu ostatnich 24 tygodni poprzedzających kwalifikację. Brak jest danych porównawczych dotyczących długotrwałego przeżycia i częstości występowania powikłań choroby.

Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano jako potwierdzona wartość HCT  $>45\%$ , tzn. wzrost o przynajmniej 3 punkty procentowe względem początkowej wartości HCT lub potwierdzona wartość HCT  $>48\%$ , w zależności od tego, która z tych wartości była niższa. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy i u których nie występowała progresja w tygodniu 48., a także odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną w tygodniu 32.

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (20,9%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ( $p<0,001$ ) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 19,6% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 38,2% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1). 94 (83,9%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT przeszło do grupy leczenia ruksolitynibem w tygodniu 32. lub później, ograniczając możliwość porównania dwóch grup po tygodniu 32.

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,9% w grupie BAT ( $p=0,0028$ ), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 19,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ( $p<0,0001$ ).

**Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędowego punktu końcowego w tygodniu 32.**



Nasilenie objawów ogólnych oceniano na podstawie wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) ocenianych przez pacjenta w kwestionariuszu MPN-SAF w postaci elektronicznego dzienniczka pacjenta, składającego się z 14 pytań. W tygodniu 32., 49% i 64% pacjentów leczonych ruksolitynibem uzyskało  $\geq 50\%$  zmniejszenie odpowiednio w TSS-14 i TSS-5, w porównaniu do zaledwie 5% i 11% pacjentów z grupy BAT.

Percepcję korzyści z leczenia mierzono za pomocą kwestionariusza Globalnego Wrażenia Zmiany w odczuciu Pacjenta (PGIC). 66% pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do 19% pacjentów leczonych BAT zgłaszało poprawę już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Poprawa w percepcji korzyści z leczenia była również większa u pacjentów leczonych ruksolitynibem w tygodniu 32. (78% w porównaniu z 33%).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ruksolitynib jest związkiem należącym do I grupy wg Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS), charakteryzującym się dużą przenikalnością, dobrą rozpuszczalnością i szybkim uwalnianiem. W badaniach klinicznych wykazano, że ruksolitynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) osiągane jest po około 1 godzinie od przyjęcia dawki. Na podstawie badania rozkładu masy przeprowadzonego u ludzi stwierdzono, że wchłanianie ruksolitynibu po podaniu doustnym, w postaci ruksolitynibu lub jego metabolitów powstałych w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia, wynosi co najmniej 95%. Średnia wartość  $C_{max}$  ruksolitynibu oraz pole pod krzywą (AUC) wzrastały proporcjonalnie po podaniu pojedynczych dawek z zakresu 5-200 mg. Nie obserwowano klinicznie istotnej zmiany w farmakokinetyce ruksolitynibu, gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem. Średnie stężenie  $C_{max}$  było umiarkowanie zmniejszone (24%), podczas, gdy średnie AUC pozostało niemal niezmienione (4% wzrost), gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm

Ruksolitynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 (>50%), przy dodatkowym udziale CYP2C9. Związek macierzysty dominuje w osoczu człowieka, stanowiąc około 60% materiału związanego z lekiem, obecnego w krążeniu. W osoczu występują dwa główne, aktywne metabolity, stanowiące 25% i 11% AUC związku macierzystego. Metabolity te posiadają od połowy do jednej piątej aktywności farmakologicznej leku macierzystego wobec kinaz JAK. Łączna suma wszystkich aktywnych metabolitów odpowiada za 18% całkowitej aktywności farmakodynamicznej ruksolitynibu. W klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynib nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4 i nie jest silnym induktorem CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4 na podstawie badań *in vitro*. Dane *in vitro* wskazują, że ruksolitynib może hamować aktywność P-gp i BCRP.

### Eliminacja

Ruksolitynib jest wydalany głównie poprzez metabolizm. Średni okres półtrwania eliminacji ruksolitynibu wynosi około 3 godziny. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ruksolitynibu znakowanego [<sup>14</sup>C] zdrowym osobom dorosłym lek był eliminowany głównie przez metabolizm, przy czym 74% radioaktywności było wydalone z moczem, a 22% z kałem. Lek macierzysty w postaci niezmienionej stanowił mniej niż 1% całej wydalonej radioaktywności.

### Liniiowość lub nieliniiowość

Proporcjonalność dawki wykazano w badaniach z podaniem dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Wpływ wieku, płci lub rasy*

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Czynność nerek określano za pomocą zarówno wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), jak i stężenia kreatyniny w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg narażenie na ruksolitynib było podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia oraz u osób z prawidłową czynnością nerek. Jednak pole AUC metabolitów ruksolitynibu w osoczu miało tendencję wzrostową wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek i było ono najbardziej zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie wiadomo, czy zwiększona ekspozycja na metabolit ma wpływ na bezpieczeństwo stosowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową chorobą nerek zaleca się modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2). Podawanie leku wyłącznie w dniu dializy zmniejsza narażenie na metabolit, ale również zmniejsza działanie farmakodynamiczne, zwłaszcza w dniach pomiędzy dializami.



### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg ruksolitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia średnie AUC ruksolitynibu wzrastało u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby odpowiednio o 87%, 28% i 65% w porównaniu z osobami o prawidłowej funkcji wątroby. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy AUC a stopniem zaburzeń czynności wątroby w skali Child-Pugh. Okres półtrwania eliminacji w fazie końcowej był wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (4,1-5,0 godzin w porównaniu do 2,8 godzin). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o około 50% (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ruksolitynib był przedmiotem badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i toksyczności reprodukcyjnej oraz rakotwórczości. Do narządów docelowych związanych z farmakologicznym działaniem ruksolitynibu w badaniach z podaniem dawek wielokrotnych należy szpik, krew obwodowa oraz tkanki limfoidalne. U psów odnotowano zakażenia, na ogół związane z immunosupresją. W badaniu telemetrycznym psów odnotowano niepożądane spadki ciśnienia krwi wraz ze wzrostem częstości akcji serca, a w badaniu czynności oddechowej u szczurów obserwowano niekorzystne zmniejszenie pojemności minutowej. Granice (ustalone na podstawie  $C_{max}$  substancji niezwiązanej) stężenia, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych w badaniu na psach i szczurach były odpowiednio 15,7-krotnie oraz 10,4-krotnie wyższe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 25 mg dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnego wpływu ruksolitynibu w analizie jego działań neurofarmakologicznych.

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny  
Skrobi glikolan sodowy (typu A)  
Powidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry

2 lata

Butelki

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Butelka z HDPE, z uszczelką indukcyjną i zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości lub rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/003  
EU/1/12/773/010-012

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23.08.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 9 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu odnowienia.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Co rok należy przedstawiać dane dotyczące monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z fazy rozszerzonej badań INCB 18424-351 i INC424A2352, uwzględniając dane dotyczące punktów końcowych związanych z czasem (przeżycie całkowite, przeżycie bez postępu choroby i przeżycie bez białaczki).	Co rok aż do momentu zrównania z datą europejskiego dopuszczenia do obrotu
Badanie dotyczące skuteczności przeprowadzane po wydaniu pozwolenia w celu przedstawienia długoterminowych danych skuteczności i bezpieczeństwa ruxolitynibu włączając w to odpowiedzi (późne), czas trwania odpowiedzi (różnorodnych), jak również zgłoszenia zdarzeń niepożądanych włączając transformację hematologiczną i wtórne nowotwory złośliwe dotyczące badania B2301.	Tydzień 80 CSR: czerwiec 2015  Ostateczny CSR: grudzień 2019

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 5 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/004	14 tabletek
EU/1/12/773/005	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/006      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 5 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/013

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 10 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/014	14 tabletek
EU/1/12/773/015	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 10 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/016      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 10 mg



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 10 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 15 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/007	14 tabletek
EU/1/12/773/008	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/009      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 15 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 15 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (więcej informacji, patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[tylko pudełko kartonowe]  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jakavi 20 mg [tylko pudełko kartonowe]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK NA OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

14 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/010	14 tabletek
EU/1/12/773/011	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**KARTONIK NA OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM  
ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki

56 tabletek. Element opakowania zbiorczego. Lek nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/773/012      168 tabletek (3x56)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jakavi 20 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jakavi 20 mg tabletki  
Ruksolitynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Jakavi 5 mg tabletki**  
**Jakavi 10 mg tabletki**  
**Jakavi 15 mg tabletki**  
**Jakavi 20 mg tabletki**  
ruksolitynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi
3. Jak stosować lek Jakavi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jakavi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Jakavi i w jakim celu się go stosuje**

Lek Jakavi zawiera substancję czynną ruksolitynib.

Jakavi jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z powiększeniem śledziony lub objawami związanymi z włóknieniem szpiku, które jest rzadką postacią nowotworu krwi.

Jakavi jest również stosowany w leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem.

### **Jak działa lek Jakavi**

Jedną z cech włóknienia szpiku jest powiększenie śledziony. Włóknienie szpiku jest zaburzeniem szpiku kostnego, w którym szpik jest zastępowany przez tkankę bliznowatą. Nieprawidłowy szpik nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej liczby prawidłowych komórek krwi, w wyniku czego dochodzi do znacznego powiększenia śledziony. Hamując aktywność pewnych enzymów (zwanymi kinazami Janusowymi), lek Jakavi może spowodować zmniejszenie śledziony u pacjentów z włóknieniem szpiku oraz złagodzenie takich objawów, jak gorączka, nocne poty, ból kości i utrata masy ciała u pacjentów z włóknieniem szpiku. Lek Jakavi może pomóc w zmniejszaniu ryzyka poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

Czerwieńca prawdziwa jest zaburzeniem czynności szpiku kostnego, w którym szpik produkuje zbyt wiele krwinek czerwonych. W wyniku zwiększonej ilości krwinek czerwonych krew staje się gęstsza. Jakavi może złagodzić objawy, zmniejszyć wielkość śledziony i objętość krwinek czerwonych wytwarzanych w organizmie pacjentów z czerwieńcą prawdziwą poprzez wybiórczą blokadę enzymów zwanych kinazami Janusowymi (JAK1 i JAK2) i w ten sposób zmniejszyć ryzyko poważnych powikłań dotyczących krwi i naczyń krwionośnych.

W razie jakichkolwiek pytań o sposób działania leku Jakavi lub o przyczynę przepisania tego leku pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jakavi**

Należy uważnie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych podanych w tej ulotce.

### **Kiedy nie stosować leku Jakavi:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na ruksolitynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który zdecyduje czy pacjent powinien rozpocząć leczenie lekiem Jakavi.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania Jakavi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zakażenia. Może zająć konieczność wyleczenia zakażenia przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jakavi. Ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej przez pacjenta gruźlicy, jeśli miało to miejsce, a także o ewentualnym bliskim kontakcie z osobą, która choruje obecnie lub przebyła gruźlicę. Lekarz może zlecić badania, w celu sprawdzenia, czy pacjent choruje obecnie na gruźlicę. Ważne jest, by powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent kiedykolwiek w przeszłości chorował na zapalenie wątroby typu B.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z nerkami. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z wątrobą obecnie lub w przeszłości. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę leku Jakavi.
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki (patrz punkt „Inne leki i lek Jakavi”).
- jeśli pacjent kiedykolwiek wcześniej chorował na gruźlicę.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wcześniej występował rak skóry.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą podczas leczenia lekiem Jakavi:

- jeśli u pacjenta wystąpią niespodziewane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niecodzienne zmęczenie, duszności podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa bledność skóry lub częste zakażenia (są to objawy zaburzeń krwi).
- jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń.
- jeśli u pacjenta występuje przewlekły kaszel z plwociną podbarwioną krwią, gorączka, poty nocne i utrata masy ciała (to mogą być objawy gruźlicy).
- jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących objawów albo zauważy je osoba przebywająca z pacjentem: dezorientacja lub trudności z myśleniem, utrata równowagi lub trudności w chodzeniu, niezdolność, trudności w mówieniu, zmniejszenie siły lub osłabienie jednej części ciała, niewyraźne widzenie i (lub) utrata widzenia. To mogą być objawy poważnej infekcji mózgu, a lekarz może zasugerować dalsze badania i obserwację.
- jeśli wystąpi bolesna wysypka skórna z obecnością pęcherzy (są to objawy półpaśca).
- jeśli pacjent zauważy zmiany skórne. Może to wymagać dalszej obserwacji, ponieważ zgłaszano występowanie pewnych typów raka skóry (nieczerniakowego).

### Badania krwi

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Jakavi lekarz wykona badania krwi, aby ustalić najlepszą dawkę początkową dla danego pacjenta. Podczas leczenia konieczne będą dalsze badania krwi, dzięki którym lekarz będzie kontrolował liczbę komórek krwi (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi) w organizmie, oceni reakcję pacjenta na leczenie, a także sprawdzi, czy lek Jakavi wywiera niepożądany wpływ na te komórki. Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku lub przerwanie leczenia.

### Przerwanie stosowania leku Jakavi

Po przerwaniu leczenia lekiem Jakavi objawy włóknienia szpiku mogą powrócić. Lekarz może zdecydować o codziennym, stopniowym zmniejszaniu dawki leku Jakavi przed całkowitym odstawieniem leku.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy podawać tego leku dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ stosowanie leku Jakavi u dzieci nie było badane.

### **Lek Jakavi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, by powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregokolwiek z niżej wymienionych leków, zawierających jedną z następujących substancji czynnych, ponieważ w takiej sytuacji lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku Jakavi.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Jakavi:

- Niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich leki stosowane w leczeniu chorób grzybiczych (takie jak ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol i worikonazol), leki stosowane w leczeniu pewnych rodzajów zakażeń bakteryjnych (antybiotyki takie jak klarytromycyna, telitromycyna, ciprofloksacyna lub erytromycyna), leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, w tym zakażenia HIV/AIDS (takie jak apranewir, atazanawir, indinawir, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir), leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu C (boceprewir, telaprewir).
- Nefazodon, lek stosowany w leczeniu depresji.
- Mibefradyl lub diltiazem, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia i przewlekłej duszności bolesnej.
- Cymetydyna, lek stosowany w leczeniu zgagi.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Jakavi:

- Awasimib, lek stosowany w chorobach serca.
- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital i inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu napadów padaczkowych.
- Rifabutin lub ryfampicyna, leki stosowane w leczeniu gruźlicy (TB).
- Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

**Podczas przyjmowania leku Jakavi** nigdy nie należy rozpoczynać leczenia nowym lekiem bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, który przepisał lek Jakavi. Dotyczy to leków dostępnych na receptę, leków dostępnych bez recepty oraz leków ziołowych i leków stosowanych w medycynie niekonwencjonalnej.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy przyjmować leku Jakavi podczas ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia lekiem Jakavi.

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Jakavi. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy po przyjęciu leku Jakavi, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Jakavi zawiera laktozę**

Lek Jakavi zawiera laktozę (cukier obecny w mleku). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować lek Jakavi**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Jakavi zależy od liczby komórek krwi u danego pacjenta. Lekarz określi liczbę komórek krwi u danego pacjenta i ustali najlepszą dawkę, zwłaszcza u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek.

- Zalecana dawka początkowa we włóknieniu szpiku to 15 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę, w zależności od wyniku badania krwi pacjenta.
- Zalecana dawka początkowa w czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg dwa razy na dobę, w zależności od wyników morfologii krwi.
- Maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Lekarz zawsze poinformuje pacjenta ile tabletek leku Jakavi należy przyjąć.

Podczas leczenia lekarz może zalecić zmniejszenie lub zwiększenie dawki leku, jeśli okaże się to konieczne na podstawie wyników badań krwi, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami lub jeśli pacjent wymaga także leczenia pewnymi innymi lekami.

Pacjenci dializowani powinni przyjmować jedną pojedynczą dawkę lub dwie oddzielne dawki leku Jakavi wyłącznie w dniach dializy, po zakończeniu dializy. Lekarz poinformuje pacjenta czy należy przyjąć jedną czy dwie dawki i ile tabletek należy przyjąć na każdą dawkę.

Lek Jakavi należy przyjmować codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez.

Należy kontynuować leczenie lekiem Jakavi tak długo, jak to zalecił lekarz. Jest to leczenie długotrwałe.

Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby upewnić się, że leczenie daje pożądane efekty.

W razie pytań o to, jak długo przyjmować lek Jakavi, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane (np. zaburzenia krwi), lekarz może zdecydować o zmianie ilości przyjmowanego leku Jakavi lub o przerwaniu przyjmowania leku Jakavi na pewien czas.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Jakavi**

W razie przypadkowego przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Jakavi, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



### **Pominięcie zastosowania leku Jakavi**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek Jakavi powinien po prostu przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Jakavi**

W przypadku przerwania leczenia lekiem Jakavi objawy związane z włóknieniem szpiku mogą powrócić. Dlatego nie należy przerywać leczenia lekiem Jakavi bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych leku Jakavi to działania łagodne lub umiarkowane i na ogół ustępują one po kilku dniach lub kilku tygodniach leczenia.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi jedno z następujących działań niepożądanych. Niektóre z nich są bardzo częste (mogą występować u ponad 1 na 10 osób), inne są częste (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 osób):

- wszelkie objawy krwawienia w mózgu, takie jak nagłe zmiany świadomości, uporczywy ból głowy, drętwienie, mrowienie, osłabienie lub porażenie (często)
- wszelkie objawy krwawienia w żołądku lub jelitach, jak np. oddawanie czarnych lub podbarwionych krwią stolców lub krwawe wymioty (często)
- nieoczekiwane wylewy podskórne i (lub) krwawienie, niewytłumaczone zmęczenie, duszność podczas wysiłku lub w spoczynku, nietypowa błądliwość skóry lub częste zakażenia (możliwe objawy zaburzeń krwi) (bardzo często)
- bolesna wysypka skórna z pęcherzami (są to objawy półpaśca) (często)
- gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażeń (bardzo często)
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*), mała liczba krwinek białych (*neutropenia*) lub mała liczba płytek krwi (*trombocytopenia*) (bardzo często)

Inne działania niepożądane leku Jakavi

Bardzo często:

- duże stężenie cholesterolu lub tłuszczu we krwi (*hipertrójglicerydemia*)
- nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
- zawroty głowy
- bóle głowy
- zakażenia układu moczowego
- przyrost masy ciała

Często:

- częste oddawanie gazów
- zaparcia
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*), które może być także przyczyną zawrotów głowy i bólu głowy

Niezbyt często:

- gruźlica

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Jakavi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym, etykiecie butelki i blistrze po „EXP”. Jeśli tabletki produktu Jakavi są pakowane w butelkę, muszą być zużyte w ciągu 1 miesiąca po otwarciu butelki.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Jakavi**

- Substancją czynną leku Jakavi jest ruksolitynib.
- Każda tabletka leku Jakavi 5 mg zawiera 5 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 10 mg zawiera 10 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 15 mg zawiera 15 mg ruksolitynibu.
- Każda tabletka leku Jakavi 20 mg zawiera 20 mg ruksolitynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, stearynian magnezu, koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu, sodowy glikolan skrobi, powidon, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna.

### **Jak wygląda lek Jakavi i co zawiera opakowanie**

Lek Jakavi 5 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 10 mg tabletki to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 15 mg tabletki to białe lub prawie białe, owalne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Lek Jakavi 20 mg tabletki to białe lub prawie białe, podługne tabletki, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i napisem „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Tabletki Jakavi są dostarczane w

- blistry zawierające 14 lub 56 tabletek lub opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek;
- plastikowe butelki zawierające 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**Wytwórca**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klertis, 12,5 mg, kapsułki, twarde

Klertis, 25 mg, kapsułki, twarde

Klertis, 50 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Klertis, 12,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 12,5 mg sunitynibu.

Klertis, 25 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 25 mg sunitynibu.

Klertis, 50 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 50 mg sunitynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Klertis, 12,5 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “3”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym, intensywnie żółtym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 15,9 mm.

Klertis, 25 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “2”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i zielonym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 18 mm.

Klertis, 50 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “0”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal stromal tumour, GIST*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatinibem ze względu na oporność lub nietolerancję.

#### Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. *Metastatic renal cell carcinoma, MRCC*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.

#### Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. *Pancreatic neuroendocrine tumours, pNET*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Klertis powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

### Dawkowanie

W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu Klertis wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

W przypadku pNET zalecana dawka produktu Klertis wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

### Dostosowanie dawki

#### *Bezpieczeństwo i tolerancja*

W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

#### *Inhibitory i (lub) induktory CYP3A4*

Należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, może być konieczne zwiększanie dawki sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) z jednoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.

Należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawek sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, z jednoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.

Należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

### Szczególne populacje

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Klertis u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u której zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib, nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD) poddawanych hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zmniejszenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować, że w trakcie stosowania sunitynibu może dojść do odbarwienia włosów lub skóry. Do innych możliwych objawów dermatologicznych należą suchość, zgrubienie lub pękanie skóry, pęcherze lub wysypka na powierzchni dłoni i na podeszwach stóp.

Powyższe reakcje nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Zgłaszano przypadki wystąpienia piodermii zgorzelinowej, której objawy zazwyczaj ustępowały po przerwaniu leczenia sunitynibem. Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym przypadki rumienia wielopostaciowego (ang. *erythema multiforme*, EM), przypadki przypominające zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), niektóre prowadzące do zgonu. Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS, TEN lub EM (np. postępująca wysypka skórna często występująca z pęcherzami lub zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej), należy przerwać leczenie sunitynibem. Jeżeli potwierdzi się diagnoza SJS lub TEN, nie wolno wznowiać leczenia. W niektórych przypadkach podejrzenia EM, pacjenci tolerowali ponowne wprowadzenie sunitynibu w mniejszej dawce po ustąpieniu reakcji skórnej; niektórzy z tych pacjentów byli również jednocześnie leczeni kortykosteroidami lub lekami przeciwhistaminowymi (patrz punkt 4.8).

#### Krwotoki i krwawienie z guza

Zdarzenia krwotoczne, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu, zgłaszane w badaniach klinicznych z sunitynibem oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmowały krwotoki z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych oraz mózgu (patrz punkt 4.8).

Rutynowa ocena zdarzeń krwotocznych powinna obejmować pełną morfologię krwi oraz badanie fizykalne.

Krwotok z nosa był najczęściej występującym krwotocznym działaniem niepożądanym, obserwowanym u około połowy pacjentów z guzami litymi, u których wystąpiły powikłania krwotoczne. Niektóre z tych krwotoków z nosa były ciężkie, ale bardzo rzadko prowadziły do zgonu. Zgłaszano przypadki krwotoku z guza, czasami związane z martwicą nowotworu; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Krwotoki z guza nowotworowego mogą występować nagle, a w przypadku guzów płuc mogą mieć postać ciężkiego, zagrażającego życiu krwiopłucia lub krwotoku płucnego. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z MRCC, GIST i rakiem płuc leczonych sunitynibem, zgłaszano przypadki krwotoku płucnego; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Klertis nie jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem płuc.

Pacjenci otrzymujący równocześnie produkty przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, acenokumarol) mogą być poddawani okresowym kontrolom obejmującym wykonanie morfologii krwi (z oznaczeniem liczby płytek krwi), badanie czynników krzepnięcia [czas protrombinowy (PT) i (lub) wskaźnik INR] oraz badaniu przedmiotowemu.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego były biegunka, nudności i (lub) wymioty, ból brzucha, niestrawność oraz zapalenie jamy ustnej i (lub) ból w jamie ustnej; zgłaszano również przypadki zapalenia przełyku (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia tego typu działań niepożądanych zastosowane leczenie wspomagające może obejmować stosowanie leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy.

U pacjentów z nowotworami w jamie brzusznej, u których zastosowano sunitynib zgłaszano ciężkie, czasem prowadzące do zgonu powikłania ze strony przewodu pokarmowego, w tym perforacje.



### Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego powiązane ze stosowaniem sunitynibu, w tym ciężkie nadciśnienie (ciśnienie skurczowe > 200 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe 110 mmHg). Należy badać pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i odpowiednio ich kontrolować. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, którego nie udaje się kontrolować farmakologicznie, zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego. Można je ponownie podjąć po uzyskaniu skutecznej kontroli nadciśnienia (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia hematologiczne

Zgłaszano zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofili i płytek krwi powiązane ze stosowaniem sunitynibu (patrz punkt 4.8). Powyższe zdarzenia nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Żaden z tych epizodów w badaniach III fazy nie był śmiertelny, ale w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano rzadkie przypadki epizodów hematologicznych o skutkach śmiertelnych, w tym krwotoki związane z małopłytkowością i zakażenia w przebiegu neutropenii.

Obserwowano przypadki niedokrwistości, które występowały zarówno na początku jak i w trakcie leczenia sunitynibem.

U pacjentów, u których stosuje się sunitynib, należy oznaczyć morfologię krwi na początku każdego cyklu leczenia (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, kardiomiopatię, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej dolnej granicy normy, zapalenie mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zawał mięśnia sercowego, z czego niektóre przypadki były zakończone zgonem. Dane te wskazują na to, że sunitynib zwiększa ryzyko rozwoju kardiomiopatii. U leczonych pacjentów nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii wywołanej przez sunitynib poza wpływem samego produktu. U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub, u których takie zdarzenia wystąpiły w przeszłości, sunitynib należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.8).

Ze wszystkich badań klinicznych nad sunitynibem wykluczono pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy przed podaniem produktu miały miejsce incydenty związane z układem krążenia, takie jak zawał mięśnia sercowego (w tym ciężka i (lub) niestabilna dławica piersiowa), przeszczep pomostujący tętnicy wieńcowej i (lub) tętnicy obwodowej, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przejściowy napad niedokrwienności, bądź też zator tętnicy płucnej. Nie wiadomo, czy pacjenci z wymienionymi schorzeniami współistniejącymi mogą być narażeni na większe ryzyko rozwoju dysfunkcji lewej komory związanej z sunitynibem.

Lekarz powinien rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści ze stosowania sunitynibu. Pacjentów, a w szczególności pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka i (lub) chorobą wieńcową w wywiadzie, należy uważnie monitorować pod kątem występowania ewentualnych klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania sunitynibu. Należy również rozważyć wykonywanie oznaczeń LVEF na początku terapii i okresowo w trakcie leczenia sunitynibem. U pacjentów, u których nie występują kardiologiczne czynniki ryzyka należy rozważyć wykonanie wyjściowej oceny frakcji wyrzutowej.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca zaleca się przerwanie stosowania sunitynibu. U pacjentów bez klinicznych objawów zastoinowej niewydolności serca, ale z frakcją wyrzutową <50% i >20% poniżej wartości wyjściowej należy przerwać stosowanie sunitynibu i (lub) zmniejszyć dawkę.

### Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT oraz *torsade de pointes* obserwowano u pacjentów otrzymujących sunitynib. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu, w tym typu *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania sunitynibu u pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki przeciwarytmiczne lub leki mogące powodować wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów z istotnymi chorobami serca w wywiadzie, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Należy ograniczyć jednoczesne podawanie sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, które mogą powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

### Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów, którzy przyjmowali sunitynib, zgłaszano związane z leczeniem epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej (patrz punkt 4.8). W ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zatoru tętnicy płucnej zakończone zgonem.

### Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, czasem prowadzących do zgonu. Najczęstszymi z takich zdarzeń były: udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienności i zawał mózgu. Do czynników ryzyka związanych z tętniczymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, poza chorobą nowotworową i wiekiem  $\geq 65$  lat, należały: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie.

### Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Kleris należy starannie rozważyć ryzyko tych działań niepożądanych u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze lub tętniak w wywiadzie.

### Mikroangiopatia zakrzepowa

W przypadku wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości, zmęczenia, objawów neurologicznych o charakterze zmiennym, zaburzeń czynności nerek oraz gorączki należy rozważyć możliwość wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego, czasami prowadzących do niewydolności nerek lub zgonu. U pacjentów, u których rozwinęła się mikroangiopatia zakrzepowa, należy przerwać terapię sunitynibem i szybko rozpocząć odpowiednie leczenie. Po zaprzestaniu leczenia obserwowano ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia czynności tarczycy

Zaleca się wstępne badania laboratoryjne czynności tarczycy u wszystkich pacjentów. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub nadczynnością tarczycy w wywiadzie powinni być leczeni w sposób standardowy przed włączeniem leczenia sunitynibem. W trakcie leczenia sunitynibem należy kontrolować regularnie co 3 miesiące czynność tarczycy. Ponadto, pacjenci w czasie leczenia powinni być starannie obserwowani, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności tarczycy. U pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia czynności tarczycy konieczne jest wykonywanie badań laboratoryjnych czynności tarczycy zgodnie z klinicznymi wskazaniem. Pacjenci, u których rozwinęła się zaburzenia czynności tarczycy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi standardami.

Zarówno we wczesnym, jak i późniejszym okresie leczenia sunitynibem opisywano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

### Zapalenie trzustki

U pacjentów z różnymi guzami litymi otrzymujących sunitynib, obserwowano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy. Wzrost aktywności lipazy był przemijający i na ogół nie towarzyszyły mu objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych ze strony trzustki, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić właściwe leczenie wspomagające.

### Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki hepatotoksyczności. Przypadki niewydolności wątroby, z których część zakończyła się zgonem, opisywano u < 1% pacjentów z nowotworami litymi leczonych sunitynibem. Należy kontrolować parametry czynnościowe wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] i asparaginianowej [AspAT] oraz stężenie bilirubiny) przed rozpoczęciem leczenia, podczas każdego cyklu leczenia oraz w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności wątroby należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące (patrz punkt 4.8).

### Czynność nerek

Obserwowano przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolności nerek i (lub) ostrej niewydolności nerek, które w niektórych przypadkach kończyły się zgonem (patrz punkt 4.8).

Do czynników ryzyka związanych z zaburzeniami czynności nerek i (lub) niewydolnością nerek u pacjentów otrzymujących sunitynib, poza rakiem nerkowokomórkowym, należały: podeszły wiek, cukrzyca, współistniejące zaburzenia czynności nerek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, sepsa, odwodnienie i (lub) hipowolemia oraz rhabdomyoliza.

Bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim białkomoczem nie zostało odpowiednio zbadane.

Opisywano przypadki białkomoczu oraz rzadkie przypadki zespołu nerczycowego. Zaleca się przeprowadzenie badania moczu na początku leczenia oraz monitorowanie pacjentów w kierunku wystąpienia lub nasilenia białkomoczu. U pacjentów z zespołem nerczycowym należy przerwać stosowanie sunitynibu.

### Przetoka

W przypadku tworzenia się przetok, leczenie sunitynibem powinno zostać przerwane. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących kontynuacji stosowania sunitynibu u pacjentów z przetokami (patrz punkt 4.8).

### Nieprawidłowy proces gojenia się ran

Podczas leczenia sunitynibem opisywano przypadki nieprawidłowego procesu gojenia się ran. Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ stosowania sunitynibu na gojenie się ran. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się, jako środek ostrożności, czasowe przerwanie leczenia sunitynibem. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące właściwego momentu ponownego włączenia sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych. W związku z tym, decyzja o ponownym rozpoczęciu stosowania sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych powinna być podejmowana w oparciu o kliniczną ocenę rekonwalescencji po zabiegu.

### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy (ang. ONJ, Osteonecrosis of the Jaw) u pacjentów leczonych sunitynibem. Większość z nich odnotowano u osób przyjmujących wcześniej lub jednocześnie

dożylnie bisfosfoniany, u których ONJ stanowi rozpoznane zagrożenie. Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania sunitynibu i dożylnie bisfosfonianów.

Inwazyjne procedury dentystyczne są także znanym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ. Przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wdrożyć odpowiednie działania zapobiegawcze. U pacjentów przyjmujących wcześniej lub stosujących obecnie bisfosfoniany dożylnie, w miarę możliwości należy unikać inwazyjnych procedur dentystycznych (patrz punkt 4.8).

#### Nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego spowodowanego nadwrażliwością, stosowanie sunitynibu powinno zostać przerwane, a pacjenci powinni zostać objęci standardową opieką medyczną (patrz punkt 4.8).

#### Napady drgawkowe

W badaniach klinicznych sunitynibu oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu go do obrotu zgłaszano występowanie drgawek. U pacjentów z drgawkami i objawami podmiotowymi i (lub) przedmiotowymi wskazującymi na obecność zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii ( ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), takimi jak nadciśnienie, ból głowy, zmniejszona czujność, zmiany psychiczne i utrata wzroku, w tym ślepota korowa, należy kontrolować występujące zaburzenia poprzez zastosowanie właściwego leczenia, w tym farmakologicznej kontroli nadciśnienia. Zaleca się tymczasowe przerwanie stosowania sunitynibu. Po ustąpieniu objawów lekarz prowadzący może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Zespół ostrego rozpadu guza

W badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych sunitynibem rzadko obserwowano przypadki zespołu ostrego rozpadu guza; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Czynniki ryzyka zespołu ostrego rozpadu guza obejmują dużą wielkość guza, przewlekłą niewydolność nerek w wywiadzie, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć leczenie w razie wystąpienia wskazań klinicznych, oraz rozważyć zastosowanie nawodnienia pacjenta jako profilaktyki.

#### Zakażenia

Zgłaszano ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, w tym niektóre zakończone zgonem. Zgłaszano nieliczne przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać stosowanie sunitynibu i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Hipoglikemia

Podczas leczenia sunitynibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku objawowej hipoglikemii należy tymczasowo przerwać podawanie sunitynibu. U pacjentów z cukrzycą należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi w celu oceny, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to oznacza produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu“.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie sunitynibu w osoczu

#### *Wpływ inhibitorów CYP3A4*

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało u zdrowych ochotników wzrost wartości maksymalnej sumy stężenia sunitynibu i jego głównego metabolitu ( $C_{\max}$ ) o 49% i pola powierzchni pod krzywą zależności sumy stężenia sunitynibu i jego głównego metabolitu we krwi od czasu ( $AUC_{0-\infty}$ ) o 51%.

Podawanie sunitynibu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawirem, itrakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, sokiem grejpfrutowym) może wiązać się ze zwiększeniem stężenia sunitynibu.

Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z inhibitorami CYP3A4 lub należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji (patrz punkt 4.2).

#### *Wpływ inhibitorów białka oporności raka piersi (, ang. breast cancer resistance protein, BCRP)*

Dane kliniczne dotyczące interakcji między sunitynibem a inhibitorami BCRP są ograniczone, więc nie można wykluczyć możliwości występowania interakcji między sunitynibem a innymi inhibitorami BCRP (patrz punkt 5.2).

### Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie sunitynibu w osoczu

#### *Wpływ induktorów CYP3A4*

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało u zdrowych ochotników redukcję wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  kompleksu [sunitynib + podstawowy metabolit] odpowiednio o 23% i 46%.

Podawanie sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. deksametazonem, fenytoiną, karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitalem lub ziołami zawierającymi ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) może prowadzić do zmniejszenia stężenia sunitynibu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4, bądź też należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu leczniczego, o minimalnym działaniu indukującym CYP3A4 lub bez takiego działania. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność stopniowego zwiększania dawek sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji (patrz punkt 4.2).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej oraz odradzić zajście w ciążę podczas leczenia sunitynibem.

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sunitynibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ leku na zdolność do rozrodu, objawiający się m.in. wadami wrodzonymi płodów (patrz punkt 5.3). Sunitynibu nie należy stosować w czasie ciąży lub u kobiet, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej z wyjątkiem przypadku, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Jeżeli sunitynib zostanie zastosowany w czasie ciąży, lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia sunitynibem, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

### Karmienie piersią

Sunitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy sunitynib lub jego główny czynny metabolit przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na to, że substancje czynne często przenikają do mleka ludzkiego i ze względu na możliwe występowanie ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania sunitynibu.

### Płodność

Dane niekliniczne wskazują, że leczenie sunitynibem może wywierać niekorzystny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn (patrz punkt 5.3)

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Klertis wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia zawrotów głowy w trakcie leczenia sunitynibem.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane inne niż wymienione w punkcie 4.4 powyżej lub w punkcie 4.8 poniżej, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnej, niewydolność nadnerezy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w danych zbiorczych obejmujących 7115 pacjentów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCICTCAE). Włączono również działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych po dopuszczeniu produktu leczniczego zawierającego sunitynib do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zakażenia wirusowe <sup>a</sup> Zakażenia układu oddechowego <sup>b, *</sup> Ropień <sup>c, *</sup> Zakażenia grzybicze <sup>d</sup> Zakażenia dróg moczowych Zakażenia skóry <sup>e</sup> Posocznica <sup>f, *</sup>	Martwicze zapalenie powięzi* Zakażenia Bakteryjne <sup>g</sup>		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość Leukopenia	Limfopenia	Pancytopenia	Mikroangiopatia zakrzepowa <sup>h, *</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy	Zapalenie tarczycy	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zmniejszenie łaknienia <sup>i</sup>	Odwodnienie Hipoglikemia		Zespół ostrego rozpadu guza <sup>*</sup>	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsenna	Depresja			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia smaku <sup>j</sup>	Neuropatia obwodowa Parestezje Niedoczulica Przeczulica	Krwotok mózgowy* Udar mózgu* Przemijający napad niedokrwienny	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii <sup>k, *</sup>	
<b>Zaburzenia oka</b>		Obrzęk tkanek oczodołu Obrzęk powiek Zwiększone łzawienie			

<b>Zaburzenia serca</b>		Niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>k,*</sup> Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>l</sup>	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego <sup>m,*</sup> Niewydolność serca <sup>*</sup> Kardiomiopatia <sup>*</sup> Wysięk osierdziowy Wydłużenie odstępu QT w EKG	Niewydolność lewokomorowa <sup>*</sup> Zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich Uderzenia gorąca Nagłe zaczerwienienie twarzy	Krwotok z guza <sup>*</sup>		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy <sup>*</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Duszność Krwotok z nosa Kaszel	Zator tętnicy płucnej <sup>*</sup> Wysięk opłucnowy <sup>*</sup> Krwioplucie Duszność wysiłkowa Ból jamy ustnej i gardła <sup>n</sup> Niedrożność nosa Suchość błon śluzowych nosa	Krwotok płucny <sup>*</sup> Niewydolność oddechowa <sup>*</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej <sup>o</sup> Ból brzucha <sup>p</sup> Wymioty Biegunka Niestrawność Nudności Zaparcia	Choroba refluksowa przełyku Dysfagia Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>*</sup> Zapalenie przełyku <sup>*</sup> Wzdęcie brzucha Dyskomfort w nadbrzuszu Krwotok z odbytu Krwawienie z dziąseł Owrzodzenie	Perforacja przewodu pokarmowego <sup>q,*</sup> Zapalenie trzustki Przetoka odbytu Zapalenie jelita grubego <sup>r</sup>		



		jamy ustnej Ból odbytu Zapalenie warg Guzy krwawnicze Ból języka Ból w jamie ustnej Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Dyskomfort w jamie ustnej Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Niewydolność wątroby* Zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>s,*</sup> Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Przebarwienia skóry <sup>t</sup> Zespół erytrodyzeste zj i dłoniowopodesz wowej Wysypka <sup>u</sup> Zmiany koloru włosów Suchość skóry	Złuszczenie skóry Reakcje skórne <sup>v</sup> Egzema Pęcherze Rumień Łysienie Trądzik Świąd Hiperpigmenta cja skóry Zmiany skórne Rogowacenie skóry Zapalenie skóry Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej <sup>w</sup>		Rumień wielopostac iowy* Zespół Stevensa- Johnsona* Piodermia zgorzelino wa Martwica Toksyczno- rozpływna naskórka*	
<b>Zaburzenia Mięśniowo- szkieletowe i tkanki łąicznej</b>	Ból w kończynach Bóle stawowe Ból pleców	Bóle mięśniowo- szkieletowe Kurcze mięśni Bóle mięśniowe Osłabienie	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy Przetoka*	Rabdomioli za* Miopatia	

		mięśni			
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Niewydolność nerek* Ostra niewydolność nerek* Zmiana barwy moczu Białkomocz	Krwotok z dróg moczowych	Zespół nerczycowy	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zapalenie błon śluzowych Zmęczenie <sup>x</sup> Obrzęk <sup>y</sup> Gorączka	Ból w klatce piersiowej Ból Zespół Rzekomogrypowy Dreszcze	Nieprawidłowy proces gojenia się ran		
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności lipazy Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zwiększona aktywność amylazy <sup>z</sup> Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze Zwiększone	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi		

		stężenie kwasu moczowego we krwi			
--	--	----------------------------------	--	--	--

\* W tym przypadki zgonów

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

<sup>a</sup> Zakażenie górnych dróg oddechowych i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

<sup>b</sup> Zapalenie oskrzeli, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i zapalenie dróg oddechowych

<sup>c</sup> Ropień, ropień w obrębie kończyny, ropień odbytu, ropień dziąsłowy, ropień wątroby, ropień trzustki, ropień

krocza, ropień okolic odbytu i odbytnicy, ropień odbytniczy, ropień podskórny i ropień zęba

<sup>d</sup> Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej

<sup>e</sup> Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry

<sup>f</sup> Posocznica i wstrząs septyczny

<sup>g</sup> Ropień w jamie brzusznej, posocznica z punktem wyjścia w jamie brzusznej, zapalenie uchyłka i zapalenie kości i szpiku

<sup>h</sup> Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa oraz zespół hemolityczno-mocznicowy

<sup>i</sup> Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

<sup>j</sup> Dysgeuzja, ageuzja i zaburzenia smaku

<sup>k</sup> Ostry zespół wieńcowy, dusznica bolesna, dusznica niestabilna, zamknięcie tętnicy wieńcowej oraz niedokrwienie mięśnia sercowego

<sup>l</sup> Zmniejszenie i (lub) nieprawidłowość frakcji wyrzutowej

<sup>m</sup> Ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego oraz bezobjawowy zawał mięśnia sercowego

<sup>n</sup> Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani

<sup>o</sup> Zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej

<sup>p</sup> Ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu

<sup>q</sup> Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelita

<sup>r</sup> Zapalenie jelita grubego i niedokrwienne zapalenie jelita grubego

<sup>s</sup> Zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie pęcherzyka żółciowego niekamiczne

<sup>t</sup> Zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji

<sup>u</sup> Łuszczykopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka

<sup>v</sup> Reakcje skórne i zaburzenia skórne

<sup>w</sup> Zaburzenia i odbarwienie płytki paznokciowej

<sup>x</sup> Zmęczenie i astenia

<sup>y</sup> Obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy

<sup>z</sup> Zwiększona aktywność amylazy

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Zgłaszano przypadki ciężkiego zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w tym przypadki prowadzące do zgonu. Zgłaszano przypadki nekrotycznego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu (patrz również punkt 4.4).

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów 3. i 4. stopnia ciężkości stwierdzono, odpowiednio u 10% i 1,7% pacjentów z GIST w badaniu III fazy, u 16% i 1,6% pacjentów z MRCC w badaniu III fazy i u 13% i 2,4% pacjentów z pNET w badaniu III fazy. Zmniejszenie liczby płytek krwi 3. i 4. stopnia ciężkości obserwowano odpowiednio u 3,7% i 0,4% pacjentów z GIST w badaniu III fazy, u 8,2% i 1,1% pacjentów z MRCC w badaniu III fazy i u 3,7% i 1,2% pacjentów z pNET w badaniu III fazy (patrz punkt 4.4).

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym GIST krwawienia zgłoszono u 18% pacjentów otrzymujących sunitynib i 17% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) - krwawienia występowały u 39% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 11% pacjentów otrzymujących interferon alfa (IFN- $\alpha$ ). Krwawienia stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 17 (4,5%) pacjentów otrzymujących sunitynib i 5 (1,7%) pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . W grupie pacjentów otrzymujących sunitynib w leczeniu MRCC opornego na leczenie cytokinami krwawienia wystąpiły u 26%. W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym leczenia pNET krwawienia (z wyjątkiem krwawienia z nosa) obserwowano u 21,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 9,85% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych krwotoki z guza nowotworowego występowały u około 2% pacjentów z GIST.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia hormonalne*

W 2 badaniach z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami, u 7 pacjentów (4%) otrzymujących sunitynib wystąpiła niedoczynność tarczycy jako działanie niepożądane leku. W badaniu z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) wcześniej nieleczonych, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 61 pacjentów (16%) w grupie otrzymującej sunitynib i u 3 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej IFN- $\alpha$ .

Ponadto u 4 pacjentów (2%) z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami stwierdzono podwyższenie stężenia tyreotropiny (TSH, ang. thyroid-stimulating hormone). Ogółem u 7% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (ang. MRCC) stwierdzono kliniczne lub laboratoryjne objawy niedoczynności tarczycy rozwijającej się w trakcie leczenia. Nabytą niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6,2% pacjentów z GIST otrzymujących sunitynib i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu III fazy dotyczącym leczenia pNET niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6 pacjentów (7,2%) otrzymujących sunitynib i u 1 pacjenta (1,2%) otrzymującego placebo.

Czynność tarczycy monitorowano w 2 prospektywnych badaniach z udziałem pacjentek z nowotworem piersi. Sunitynib nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu nowotworów piersi. W pierwszym badaniu niedoczynność tarczycy zgłoszono u 15 (13,6%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 3 (2,9%) pacjentek poddanych standardowym schematom leczenia. Podwyższone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 1 (0,9%) pacjentki otrzymującej sunitynib, a w grupie pacjentek poddanych standardowym schematom leczenia nie wystąpiło u żadnej z nich. Nadczynność tarczycy nie wystąpiła u żadnej z pacjentek otrzymujących sunitynib, wystąpiła natomiast u 1 (1,0%) pacjentki poddanej standardowemu schematowi leczenia. W drugim badaniu niedoczynność tarczycy wystąpiła łącznie u 31 (13%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących kapecytabinę. Podwyższone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 12 (5,0%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Nadczynność tarczycy wystąpiła u 4 (1,7%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiła u żadnej z nich. Obniżone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 3 (1,3%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Podwyższone stężenie T4 we krwi wystąpiło u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 1 (0,4%) pacjentki otrzymującej kapecytabinę. Podwyższone stężenie T3 we krwi wystąpiło u 1 (0,8%) pacjentki otrzymującej sunitynib, natomiast w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Wszystkie zgłoszone zdarzenia związane z czynnością tarczycy były 1. lub 2. stopnia ciężkości (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Częstsze przypadki zdarzeń hipoglikemicznych zgłoszono u pacjentów z pNET w porównaniu z pacjentami z MRCC i GIST. Jednak większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych nie została uznana za powiązane z leczeniem zastosowanym w badaniu (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia układu nerwowego*

W badaniach klinicznych sunitynibu oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu go do obrotu zgłoszono kilka przypadków (< 1%) wystąpienia drgawek i objawów radiologicznych zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS); niektóre z nich zakończyły się zgonem. Drgawki obserwowano zarówno u pacjentów z obecnymi, jak i nieobecnymi objawami radiologicznymi przerzutów do mózgu (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia serca*

W badaniach klinicznych zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory ( ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) o  $\geq 20\%$  i poniżej dolnej granicy normy wystąpiło u około 2% pacjentów z GIST leczonych sunitynibem, u 4% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami i u 2% pacjentów z GIST otrzymujących placebo. Nie wydaje się, aby spadek LVEF był postępujący, gdyż wartości tego parametru często ulegały poprawie w miarę kontynuowania leczenia. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) wcześniej nieleczonym, wartości LVEF poniżej dolnej granicy normy wystąpiły u 27% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 15% pacjentów, którzy otrzymywali IFN- $\alpha$ . U dwóch pacjentów (<1%) otrzymujących sunitynib rozpoznano przewlekłą niewydolność serca.

U pacjentów z GIST zdarzenia zakwalifikowane jako „niewydolność serca”, „zastoinowa niewydolność serca” lub „lewokomorowa niewydolność serca” wystąpiły u 1,2% pacjentów leczonych sunitynibem i 1% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu rejestracyjnym III fazy u pacjentów z GIST (N = 312) działania niepożądane ze strony układu krążenia zakończone zgonem wystąpiły u 1% pacjentów w każdej z grup (tj. w grupach otrzymujących sunitynib i placebo). W badaniu II fazy z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami u 0,9% pacjentów wystąpił związany z leczeniem zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, natomiast wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) dotychczas nieleczonych w badaniu III fazy, zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia zakończone zgonem wystąpiły u 0,6% pacjentów w grupie otrzymującej IFN- $\alpha$  i u 0% pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib. W badaniu III fazy dotyczącym pNET u jednego pacjenta (1%) otrzymującego sunitynib wystąpiła niewydolność serca zakończona zgonem związana z zastosowanym leczeniem.

### *Zaburzenia naczyniowe*

#### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze było bardzo częstym działaniem niepożądanym raportowanym w badaniach klinicznych. U około 2,7% pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze, zmniejszono dawkę sunitynibu lub tymczasowo wstrzymano jego podawanie. U żadnego z tych pacjentów sunitynibu nie odstawiono jednak całkowicie. Ciężkie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 200 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe > 110 mm Hg) wystąpiło u 4,7% pacjentów z guzami litymi. Nadciśnienie tętnicze obserwowano u około 33,9% pacjentów otrzymujących sunitynib z powodu dotychczas nieleczzonego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) i u 3,6% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . Ciężkie nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 12% dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymujących sunitynib i u < 1% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . W badaniu III fazy dotyczącym pNET nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 26,5% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 4,9% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 10% pacjentów z pNET leczonych sunitynibem i u 3% pacjentów otrzymujących placebo.

### Incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Incydenty ŻChZZ związane z leczeniem wystąpiły u około 1,0% pacjentów z guzami litymi, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach klinicznych, w tym u pacjentów z GIST i RCC.

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z GIST incydenty ŻChZZ wystąpiły u 7 (3%) pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie wystąpiły u żadnego z pacjentów. U 5 z 7 pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich 3. stopnia, a u 2 pacjentów – 1. lub 2. stopnia. U 4 z 7 pacjentów przerwano leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów zakrzepicy żył głębokich.

Incydenty ŻChZZ wystąpiły u 13 (3%) pacjentów otrzymujących sunitynib w badaniu III fazy dotyczącym wcześniej nieleczzonego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) i u 4 (2%) pacjentów w 2 badaniach dotyczących raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) opornego na leczenie cytokinami. U 9 z tych pacjentów wystąpiła zatorowość płucna – u 1 pacjenta 2. stopnia, a u 8 pacjentów 4. stopnia. U 8 z tych pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich: 1 przypadek 1. stopnia, 2 przypadki 2. stopnia, 4 przypadki 3. stopnia i 1 przypadek 4. stopnia. U 1 pacjenta z zatorowością płucną w badaniu dotyczącym raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) opornego na leczenie cytokinami podawanie leku przerwano.

W grupie dotychczas nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC), którzy otrzymywali IFN- $\alpha$ , incydenty ŻChZZ wystąpiły u 6 (2%) pacjentów: u 1 (< 1%) pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich 3. stopnia, a u 5 (1%) pacjentów- zatorowość płucna 4. stopnia.

W badaniu III fazy dotyczącym pNET incydenty ŻChZZ zgłoszono u 1 (1,2%) pacjenta w grupie otrzymującej sunitynib i u 5 (6,1%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U dwóch spośród pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła zakrzepica żył głębokich, u jednego 2. stopnia, a u drugiego 3. stopnia.

W badaniach rejestracyjnych u pacjentów z GIST, MRCC i pNET nie zgłoszono żadnego przypadku zgonu. Przypadki zakończone zgonem wystąpiły natomiast w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Przypadki zatorowości płucnej wystąpiły u około 3,1% pacjentów z GIST i u około 1,2% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC), którzy otrzymywali sunitynib w badaniach III fazy. W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z pNET otrzymujących sunitynib nie stwierdzono żadnego przypadku zatorowości płucnej. Rzadkie przypadki zakończone zgonem wystąpiły natomiast w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Pacjenci, u których stwierdzono zatorowość płucną, w okresie poprzedzających 12 miesięcy zostali wykluczeni z badań klinicznych sunitynibu.

W grupie pacjentów, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach rejestracyjnych III fazy, zdarzenia płucne (tj. duszność, wysięk opłucnowy, zatorowość płucną lub obrzęk płuc) wystąpiły u około 17,8% pacjentów z GIST, u około 26,7% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) i u 12% pacjentów z pNET.

W grupie pacjentów z guzami litymi, w tym z GIST i MRCC, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach klinicznych, zdarzenia płucne wystąpiły u około 22,2% pacjentów.

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

U pacjentów z GIST lub z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) otrzymujących sunitynib zgłaszano niezbyt częste (< 1%) przypadki zapalenia trzustki. U pacjentów z pNET biorących udział w badaniu III fazy nie stwierdzono żadnego przypadku zapalenia trzustki związanego z zastosowanym leczeniem (patrz punkt 4.4).

Przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego zakończone zgonem wystąpiły u 0,98% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu III fazy dotyczącym leczenia GIST.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Zgłaszano przypadki dysfunkcji wątroby, które mogą obejmować nieprawidłowe wartości parametrów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Zgłaszano przypadki piodermii zgorzelinowej, która zazwyczaj ustępowała po odstawieniu sunitynibu (patrz również punkt 4.4).

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy, niekiedy z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek. Pacjentów z powikłaniami ze strony mięśni należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki tworzenia się przetok, czasem związane z martwicą guza nowotworowego lub regresją, w niektórych przypadkach zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy u pacjentów leczonych sunitynibem, przy czym większość z nich odnotowano u osób, u których stwierdzono znane czynniki ryzyka rozwoju ONJ, zwłaszcza takie jak przyjmowanie bisfosfonianów dożylnie i (lub) choroby stomatologiczne w wywiadzie wymagające przeprowadzenia inwazyjnych procedur dentystycznych (patrz również punkt 4.4).

#### *Badania diagnostyczne*

Dane z badań nieklinicznych (*in vitro* i *in vivo*), w których stosowano dawki większe niż zalecane u ludzi, wskazują, że sunitynib może hamować proces repolaryzacji błon komórkowych (skutkując np. wydłużeniem odstępu QT).

Wydłużenie odstępu QTc do ponad 500 ms wystąpiło u 0,5%, natomiast zmiany od wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms wystąpiły u 1,1% spośród 450 pacjentów z guzami litymi; zmiany obu powyższych parametrów są uznawane za potencjalnie istotne. Wykazano, że sunitynib w stężeniach w przybliżeniu dwukrotnie większych niż terapeutyczne wydłuża odstęp QTcF (odstęp QT skorygowany wg wzoru Fridericia).

Wydłużenie odstępu QTc oceniano w badaniu z udziałem 24 pacjentów w wieku od 20 do 87 lat z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi. Wyniki tego badania wykazały, że sunitynib miał wpływ na odstęp QTc [określany jako średnia zmiana skorygowana o placebo > 10 ms z górną granicą 90% przedziału ufności (CI) wynoszącą > 15 ms] przy stężeniu terapeutycznym (dzień 3.) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym oraz przy stężeniu większym od terapeutycznego (dzień 9.) z zastosowaniem obu metod korygowania według stanu początkowego. U żadnego pacjenta wartość QTc nie była > 500 ms. Pomimo zaobserwowanego wpływu na odstęp QTcF w dniu 3. w okresie 24 godzin po podaniu dawki (tj. przy oczekiwanym terapeutycznym stężeniu w osoczu po podaniu zalecanej dawki początkowej 50 mg) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym, znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

U żadnego z pacjentów populacji kwalifikującej się do oceny lub populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang., *intent-to-treat*, ITT) nie odnotowano wydłużenia odstępu QTc, który zostałby uznany za „ciężki” [tj. równy lub większy od stopnia 3. wg „Wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych” (, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0*, CTCAE)] na

podstawie serii kompleksowych badań EKG przeprowadzonych w punktach czasowych odpowiadających ekspozycji terapeutycznej lub większej niż terapeutyczna.

Przy stężeniach terapeutycznych w osoczu maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF (odstęp QT skorygowany wg wzoru Fridericia) od stanu wyjściowego wynosiła 9 ms (90% CI: 15,1 ms). Przy około dwukrotnie większych stężeniach terapeutycznych maksymalna zmiana odstępu QTcF w porównaniu ze stanem wyjściowym wyniosła 15,4 ms (90% CI: 22,4 ms). Po podaniu moksyfloksacyny (400 mg) jako kontroli dodatniej wykazano, że maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF wynosi 5,6 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc w stopniu ciężkości większym niż 2. (CTCAE, wersja 3.0) (patrz punkt 4.4).

#### Ocena długookresowego bezpieczeństwa u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC)

Długookresowe bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) analizowano w 9 zakończonych badaniach klinicznych w schematach leczenia pierwszego rzutu, oporności na bewacyzumab oraz oporności na cytokiny u 5739 pacjentów, z których 807 (14%) było leczonych przez okres od  $\geq 2$  lat do 6 lat. U 807 pacjentów, którzy otrzymywali sunitynib przez długi czas, większość działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem wystąpiła po raz pierwszy w okresie pierwszych 6–12 miesięcy, a następnie ich częstość występowania utrzymywała się na stałym poziomie lub zmniejszała się w miarę upływu czasu, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy, której częstość występowania stopniowo zwiększała się, a nowe przypadki pojawiały się w ciągu kolejnych 6 lat. Długotrwałe leczenie sunitynibem nie było powiązane z nowymi rodzajami działań niepożądanych związanych z leczeniem.

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa sunitynibu opracowano na podstawie badania I fazy ze zwiększeniem dawki, otwartego badania II fazy, jednoramiennego badania I/II fazy oraz publikacji, jak opisano to poniżej.

Badanie I fazy ze zwiększeniem dawki sunitynibu podawanego doustnie przeprowadzono z udziałem 35 pacjentów, w tym 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) i 5 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów pierwotnie rozpoznano guza mózgu. U wszystkich uczestników badania wystąpiły działania niepożądane; większość działań niepożądanych miała przebieg ciężki (stopień toksyczności  $\geq 3$ ), w tym kardi toksyczność. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: toksyczność żołądkowo-jelitowa, neutropenia, zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Ryzyko występowania kardiologicznych działań niepożądanych wydawało się być większe w grupie dzieci i młodzieży wcześniej leczonych antracyklinami lub radioterapią, której zasięg obejmował serce w porównaniu do grupy pacjentów, u których nie stosowano tego typu terapii. U tych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, którzy nie byli wcześniej leczeni antracyklinami ani radioterapią, której zasięg obejmował serce, ustalono maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *Maximum tolerated dose*, MTD) (patrz punkt 5.1).

Otwarte badanie II fazy przeprowadzono z udziałem 29 pacjentów, w tym 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat) i 2 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku 18 do 19 lat) z nawrotowym/progresywnym/opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) lub wyściółczakiem. W żadnej z grup nie wystąpiły działania niepożądane stopnia 5. Najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmniejszenie liczby neutrofili [u 6 (20,7%) pacjentów] i krwotok wewnętrzny [u 3 (10,3%) pacjentów].

Jednoramienne badanie I/II fazy przeprowadzono z udziałem 6 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 13 do 16 lat) z zaawansowanym nieoperacyjnym GIST. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, głównie o nasileniu 1. lub 2. stopnia, były: biegunka, nudności,



zmniejszenie liczby krwinek białych, neutropenia i ból głowy, przy czym każde z nich wystąpiło u 3 (50,0%) pacjentów. U 4 z 6 pacjentów (66,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. lub 4. stopnia nasilenia (do zdarzeń o 3. stopniu nasilenia należały: hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość, przy czym każde z nich wystąpiło u 1 pacjenta oraz neutropenia 4. stopnia u 1 pacjenta. W badaniu tym nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych ani działań niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 5. Zarówno w badaniu klinicznym, jak i w publikacjach profil bezpieczeństwa był zgodny ze stwierdzonym już wcześniej profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie przedawkowania sunitynibu powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających. O ile istnieją wskazania, można uzyskać eliminację niewchłoniętej substancji czynnej poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Zgłaszano przypadki przedawkowania; niektóre z nich wiązały się z występowaniem działań niepożądanych pokrywających się ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania sunitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej,  
kod ATC: L01X E04

#### Mechanizm działania

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. *receptor tyrosine kinase*, RTK), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptorów VEGF (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu badano podczas leczenia pacjentów z GIST opornymi na imatynib (tj. pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia imatynibem lub po nim) lub nietolerujących imatynibu (tj. pacjentów, u których wystąpiły istotne objawy

toksyczności w trakcie leczenia imatynibem, które uniemożliwiły dalsze leczenie), leczenia pacjentów z MRCCi leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi pNET.

Skuteczność leczenia ustalano na podstawie czasu do wystąpienia progresji nowotworu (ang. *time to tumour progression*, TTP) oraz wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, na podstawie czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i wskaźników obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rates*, ORR) u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni i po niepowodzeniu leczenia cytokinami oraz na podstawie przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z pNET.

#### *Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego*

Wstępne otwarte, zakładające zwiększanie dawkowania badanie zostało przeprowadzone u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego po niepowodzeniu stosowania imatynibu (mediana maksymalnej dawki dobowej: 800 mg) ze względu na oporność lub nietolerancję leczenia. Do badania zakwalifikowano dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów, otrzymujących dawki według różnych schematów; 55 pacjentów otrzymywało dawkę 50 mg według zalecanego schematu leczenia: 4 tygodnie przyjmowania leku/2 tygodnie przerwy (schemat 4/2).

W niniejszym badaniu mediana TTP wynosiła 34,0 tygodnie (95% CI: 22,0–46,0).

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie fazy III sunitynibu, u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, którzy nie tolerowali leczenia imatynibem, lub u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia imatynibem (mediana maksymalnej dawki dobowej 800 mg). W badaniu tym 312 pacjentów w sposób randomizowany (w stosunku 2:1) przydzielono do grup otrzymujących odpowiednio sunitynib w dawce 50 mg lub placebo doustnie, raz na dobę, według schematu 4/2, do momentu wystąpienia progresji choroby lub wycofania z badania z innego powodu (207 pacjentów otrzymywało sunitynib, a 105 pacjentów otrzymywało placebo). Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu był TTP definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza. W chwili przeprowadzenia ustalonej z góry analizy okresowej, mediana TTP podczas stosowania sunitynibu wynosiła 28,9 tygodnia (95% CI: 21,3; 34,1) w ocenie badacza i 27,3 tygodnia (95% CI: 16,0; 32,1) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej i była istotnie statystycznie dłuższa niż TTP w przypadku stosowania placebo, w którym to wypadku wynosiła 5,1 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,1) w ocenie badacza i 6,4 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,0) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej. Różnica przeżywalności całkowitej (ang. *overall survival*, OS) była statystycznie większa na korzyść sunitynibu [współczynnik ryzyka (HR): 0,491 (95% CI: 0,290; 0,831)]; ryzyko zgonu było 2 razy większe u pacjentów w grupie otrzymującej placebo w porównaniu do grupy leczonej sunitynibem.

Zgodnie z zaleceniem Niezależnej Komisji Monitorującej Badanie (ang. *Data and Safety Monitoring Board*, DSMB), po uzyskaniu pozytywnych wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w analizie okresowej badanie zostało odślepione, i pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie sunitynibem w otwartej fazie badania.

Ogółem, w fazie otwartej badania sunitynib otrzymało 255 pacjentów, w tym 99 pacjentów, którzy pierwotnie otrzymywali placebo.

Analizy pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w fazie otwartej badania potwierdziły wyniki uzyskane w trakcie ustalonej z góry analizy okresowej, jak przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności w leczeniu pacjentów z GIST [populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT)]**

Leczenie w warunkach podwójnie ślepej próby <sup>a</sup>					
Punkt końcowy	Mediana (95% CI)		Współczynnik ryzyka		Leczenie w grupach skrzyżowanych z placebo <sup>b</sup>
	Sunitynib	Placebo	(95% CI)	p	
Pierwszorzędowy					
TTP (tygodnie)					
Analiza okresowa	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Analiza ostateczna	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Drugorzędowy					
PFS (tygodnie) <sup>c</sup>					
Analiza okresowa	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Analiza ostateczna	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>					
Analiza okresowa	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Analiza ostateczna	6,6 (3,8,10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (tygodnie) <sup>e</sup>					
Analiza okresowa	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Analiza ostateczna	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); ITT = populacja ITT (ang. *intent-to-treat*); NA = nie dotyczy; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS = czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTP = czas do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza (ang. *time-to-tumour progression*).

<sup>a</sup> Wyniki dotyczące leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby dotyczą populacji ITT i oparte są na wynikach centralnej oceny radiologicznej.

<sup>b</sup> Wyniki dotyczące skuteczności dla 99 pacjentów z grupy placebo, u których rozpoczęto leczenie sunitynibem po odślepieniu badania. W momencie zmiany z placebo na sunitynib ponownie wyznaczano wartości wyjściowe, a analizy skuteczności oparto na ocenie badaczy.

<sup>c</sup> Wartości PFS dla analizy okresowej uaktualniono po ponownym przeliczeniu danych oryginalnych.

<sup>d</sup> Wyniki dotyczące ORR podano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie z 95% CI.

<sup>e</sup> Mediana nieustalona z powodu braku wystarczającej ilości danych.

Mediana OS w populacji ITT wyniosła 72,7 tygodni u pacjentów otrzymujących sunitynib i 64,9 tygodni u pacjentów otrzymujących placebo (HR: 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129,  $p = 0,306$ ). W tej analizie grupa placebo obejmowała pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy w późniejszym czasie otrzymywali sunitynib w ramach otwartej fazy badania.

*Rak nerkowokomórkowy z przerzutami u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni*

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w porównaniu z IFN- $\alpha$  u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni. 750 pacjentów w sposób randomizowany w stosunku 1:1 przydzielono do dwóch grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio sunitynib w cyklach sześciotygodniowych obejmujących codzienne podawanie leku doustnie przez 4 tygodnie w dawce 50 mg, po czym następowały 2 tygodnie przerwy (schemat 4/2), albo IFN- $\alpha$  podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 3 miliony jednostek (MU) w pierwszym tygodniu, 6 MU w drugim tygodniu i 9 MU w trzecim tygodniu oraz w następnych tygodniach, w 3 dawkach podawanych co drugi dzień.

Mediana okresu leczenia wyniosła 11,1 miesiąca (zakres: 0,4–46,1) w przypadku leczenia sunitynibem i 4,1 miesiąca (zakres: 0,1–45,6) w przypadku leczenia IFN- $\alpha$ . Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 23,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i 6,9% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . Odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 20% w przypadku sunitynibu i 23% w przypadku IFN- $\alpha$ . Przerwy w leczeniu nastąpiły u 202 pacjentów (54%) przyjmujących sunitynib i 141 pacjentów (39%) przyjmujących IFN- $\alpha$ . Dawkowanie zmniejszono u 194 pacjentów (52%) leczonych sunitynibem i u 98 pacjentów (27%) leczonych IFN- $\alpha$ . Pacjenci byli leczeni do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wycofania z badania. Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS. W planowanej analizie okresowej z przebiegu badania stwierdzono istotną statystycznie przewagę sunitynibu nad IFN- $\alpha$ , w omawianym badaniu mediana PFS w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 47,3 tygodnia w porównaniu do 22,0 tygodnia w grupie leczonej IFN- $\alpha$ . HR wyniósł natomiast 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539,  $p < 0,001$ ). Inne punkty końcowe obejmowały ORR, OS i bezpieczeństwo. Podstawową ocenę radiologiczną przerwano po osiągnięciu podstawowego punktu końcowego. W ostatecznej analizie ORR w ocenie badaczy wynosił 46% (95% CI: 41%; 51%) w grupie pacjentów stosujących sunitynib i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Leczenie sunitynibem wiązało się z dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu do leczenia IFN- $\alpha$ . Mediana OS wyniosła 114,6 tygodnia w grupie pacjentów stosujących sunitynib (95% CI: 100,1; 142,9) i 94,9 tygodnia w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  (95% CI: 77,7; 117,0) z HR wynoszącym 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001;  $p = 0,0510$ ) według niestratyfikowanego testu logarytmicznego rang.

Ogólne wartości PFS i OS, stwierdzone w populacji ITT na podstawie oceny dokonanej przez centralną pracownię radiologiczną, podano w tabeli 3.

**Tabela 3. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia dotychczas nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) (populacja ITT)**

<b>Podsumowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby</b>	<b>Sunitynib (N = 375)</b>	<b>IFN-alpha (N = 375)</b>
Liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby ani zgonu [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Liczba pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby lub zgon [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)

PFS (tygodnie)		
Kwartył (95% CI)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN-α)	0,5268	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,4316; 0,6430)	
Wartość p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Podsumowanie danych dotyczących przeżycia całkowitego		
Liczba pacjentów, o których brak informacji o wystąpieniu zgonu [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Liczba pacjentów, u których nastąpił zgon [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (tygodnie)		
Kwartył (95% CI)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN-α)	0,8209	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,6730; 1,0013)	
Wartość p <sup>a</sup>	0,0510	

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); IFN- $\alpha$  = interferon alfa; ITT = populacja ITT (ang. *intent-to-treat*); N = liczba pacjentów; NA = nie dotyczy; OS = czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*);

<sup>a</sup> Dla dwustronnego testu log-rank.

#### *Rak nerkowokomórkowy z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytokinami*

Badanie II fazy sunitynibu przeprowadzono u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie cytokinami, tzn. interleukiną-2 lub IFN- $\alpha$ . Sześćdziesięciu trzech pacjentów otrzymało dawkę początkową 50 mg sunitynibu doustnie, raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następował dwutygodniowy okres przerwy, który kończył pełny cykl 6 tygodni (schemat 4/2). Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR ustalany na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

W omawianym badaniu wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynosił 36,5% (95% CI: 24,7–49,6%), a mediana TTP wynosiła 37,7 tygodnia (95% CI: 24,0; 46,4).

Przeprowadzono potwierdzające, otwarte, obejmujące jedną grupę pacjentów, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy byli oporni na uprzednio stosowane leczenie cytokinami. Stu sześciu (106) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 50 mg sunitynibu według schematu 4/2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności tego badania był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały TTP, okres utrzymywania się odpowiedzi (DR) i OS. W niniejszym badaniu wskaźnik ORR wynosił 35,8% (95% CI: 26,8; 47,5%). Mediany DR i OS nie zostały jeszcze osiągnięte.

### *Nowotwory neuroendokryjne trzustki*

W dodatkowym wieloośrodkowym badaniu otwartym II fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w dawce 50 mg na dobę w monoterapii w schemacie 4/2 u pacjentów z nieoperacyjnymi pNET. W kohorcie 66 pacjentów z wyspiakiem trzustki, odsetek odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy badania) wyniósł 17%.

U pacjentów z nieoperacyjnymi pNET przeprowadzono główne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym oceniano stosowanie sunitynibu w monoterapii. Pacjentów z udokumentowaną w ostatnich 12 miesiącach progresją choroby ocenianą wg kryteriów RECIST zrandomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (N = 86) lub do grupy placebo (N = 85).

Głównym celem badania było porównanie PFS u pacjentów otrzymujących sunitynib i pacjentów otrzymujących placebo. Inne punkty końcowe obejmowały OS, ORR, PRO oraz parametry bezpieczeństwa. Grupa otrzymująca sunitynib i grupa placebo były porównywalne pod względem charakterystyki demograficznej. Ponadto u 49% pacjentów otrzymujących sunitynib (wobec 52% pacjentów z grupy placebo) występowały nowotwory nieczynne hormonalnie, a u 92% pacjentów w obu badanych grupach stwierdzano przerzuty do wątroby.

W badaniu dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny.

Uprzedniemu leczeniu układowemu poddawanych było łącznie 66% pacjentów otrzymujących sunitynib i 72% pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto 24% pacjentów otrzymujących sunitynib i 22% pacjentów z grupy placebo otrzymywało w przeszłości analogi somatostatyny.

Stwierdzono klinicznie istotne wydłużenie ocenianego przez badacza PFS w przypadku sunitynibu w porównaniu z placebo. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie otrzymującej sunitynib i 5,5 miesiąca w grupie placebo [HR: 0,418 (95% CI: 0,263–0,662),  $p = 0,0001$ ]; podobne wyniki uzyskano, kiedy w celu ustalenia progresji choroby zastosowano pochodne oceny odpowiedzi na leczenie oparte na zastosowaniu kryteriów RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonywanych przez badaczy, co ilustruje Tabela 4. We wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na oceniane parametry wyjściowe, w tym liczbę rzutów uprzedniego leczenia układowego, stwierdzono HR na korzyść sunitynibu. Łącznie 29 pacjentów z grupy otrzymującej sunitynib i 24 z grupy placebo niepoddawanych było uprzednio żadnemu leczeniu układowemu; wśród tych pacjentów HR dla PFS wyniósł 0,365 (95% CI: 0,156–0,857),  $p = 0,0156$ . Podobnie wśród 57 pacjentów z grupy otrzymującej sunitynib (w tym 28 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 29 z dwoma lub większą liczbą rzutów leczenia układowego w przeszłości) oraz wśród 61 pacjentów z grupy placebo (w tym 25 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 36 z dwoma lub większą liczbą rzutów leczenia układowego w przeszłości) HR dla PFS wyniósł 0,456 (95% CI: 0,264–0,787),  $p = 0,0036$ .

Przeprowadzono analizę wrażliwości PFS w przypadkach, w których progresja choroby stwierdzana była na podstawie zgłaszanych przez badacza wyników pomiaru wielkości nowotworu, i w których dane wszystkich pacjentów ucinane z powodów innych niż przerwanie udziału w badaniu były traktowane jako zdarzenia PFS. Analiza umożliwiła konserwatywną ocenę działania leczniczego sunitynibu i dodatkowo wzmocniła analizę pierwotną, wykazując HR wynoszący 0,507 (95% CI: 0,350–0,733),  $p = 0,000193$ . Główne badanie dotyczące pNET przerwano zgodnie z zaleceniem niezależnej komisji ds. monitorowania leków, a ocenę głównego punktu końcowego oparto na ocenie badaczy - oba czynniki mogły wpłynąć na ocenę działania leczniczego.

W celu wykluczenia błędu systematycznego w dokonywanej przez badaczy ocenie PFS, przeprowadzono ocenę BICR wyników badań obrazowych, która potwierdziła oceny przeprowadzone przez badaczy, co ilustruje Tabela 4.

**Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pNET w badaniu III fazy**

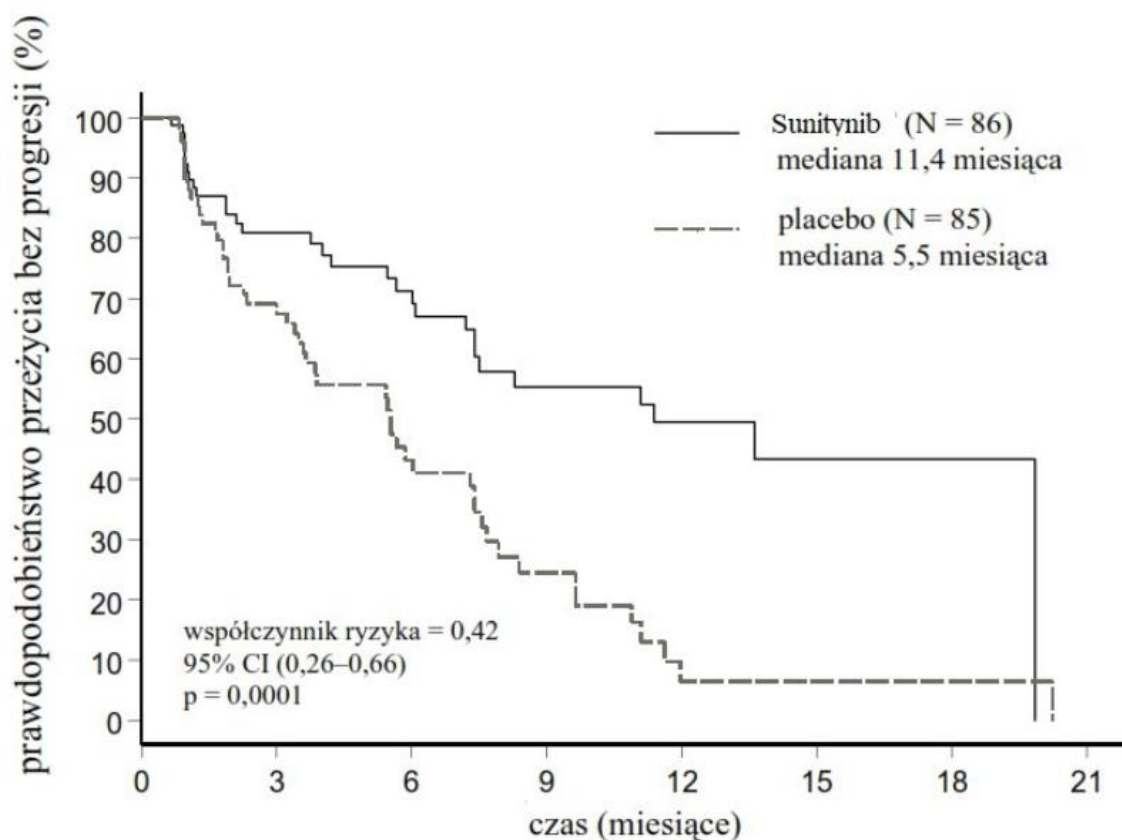
Parametr skuteczności	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie oceny badacza	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie pochodnej oceny odpowiedzi na leczenie opartej na zastosowaniu kryteriów RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonywanych przez badaczy	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie zaślepionej niezależnej centralnej oceny nowotworu	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Przeżycie całkowite [5 lat kontroli] [mediana, miesiące (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Odsetek obiektywnych odpowiedzi [%; (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); N = liczba pacjentów; NA = nie dotyczy ; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*); RECIST = kryteria oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*)

<sup>a</sup> Dwustronny test log- rank bez stratyfikacji

<sup>b</sup> Dokładny test Fishera

**Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu III fazy dotyczącym pNET**



Liczba pacjentów zagrożonych

Sunitinib	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki

Dane na temat OS nie były wystarczająco dojrzałe w momencie zamknięcia badania {20,6 miesiąca (95% CI: 20,6, NR [nie osiągnięto wartości]) w przypadku grupy sunitynibu, w porównaniu do NR (95% CI: 15,5, NR) dla grupy placebo, HR: 0,409 (95% CI: 0,187, 0,894), wartość p = 0,0204}. Odnotowano 9 zgonów w grupie leczonej sunitynibem i 21 w grupie placebo.

W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano i pacjentom, którzy otrzymywali placebo zaproponowano dostęp do sunitynibu w odrębnym, otwartym badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania. W wyniku przedwczesnego przerwania badania dane pozostałych pacjentów odkodowano, a pacjentom tym zaproponowano dostęp do sunitynibu w odrębnym, otwartym badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania. Łącznie 59 spośród 85 pacjentów (69,4%) z



grupy placebo przeszło do otwartego badania sunitynibu po wystąpieniu progresji choroby lub odkodowaniu podczas zamknięcia badania. OS obserwowane po 5 latach w przedłużonym badaniu wykazało HR wynoszący 0,730 (95% CI: 0,504, 1,057).

Ocena za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) wykazała, że ogólna globalna jakość życia związana ze stanem zdrowia oraz 5 domen funkcjonowania (fizyczna, ról społecznych, poznawcza, emocjonalna i społeczna) były utrzymane u pacjentów leczonych sunitynibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo przy ograniczonych, objawowych działaniach niepożądanych.

Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwarte IV fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z postępującą, zaawansowaną/przerzutową, wysoko zróżnicowaną i nieoperacyjną postacią pNET.

Sunitynib podawano doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły 106 pacjentom (61 pacjentom w kohorcie wcześniej nieleczonej i 45 pacjentom w kohorcie otrzymującej sunitynib jako leczenie kolejnego rzutu).

Mediana PFS oceniana przez badacza wynosiła 13,2 miesiąca zarówno w populacji ogólnej (95% CI: 10,9; 16,7) jak i w kohorcie wcześniej nieleczonej (95% CI: 7,4; 16,8).

#### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania sunitynibu u pacjentów pediatrycznych są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono badanie I fazy ze zwiększeniem dawki sunitynibu podawanego doustnie z udziałem 35 pacjentów, w tym 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) i 5 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów pierwotnie rozpoznano guza mózgu. Kardi toksyczność ograniczającą wielkość dawki zaobserwowano na pierwszym etapie badania, co wpłynęło na zmianę schematu badania w celu wykluczenia pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na terapie potencjalnie kardi toksyczne (w tym stosowanie antracyklin) lub radioterapię, której zasięg obejmował serce. Na drugim etapie badania, w którym uwzględniono pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu, jednakże bez czynników ryzyka wystąpienia kardi toksyczności, sunitynib był ogólnie tolerowany przez pacjentów i możliwy do kontrolowania klinicznie w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dobowo (MTD) według schematu 4/2. U żadnego z pacjentów nie osiągnięto całkowitej ani częściowej odpowiedzi. Stabilizację choroby zaobserwowano u 6 pacjentów (17%). W przypadku jednego pacjenta z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego przyjmującego dawkę 15 mg/m<sup>2</sup> pc. nie odnotowano korzyści z leczenia. Zaobserwowane działania niepożądane były na ogół podobne do działań niepożądanych występujących u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono też otwarte badanie II fazy z udziałem 29 pacjentów, w tym 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat) i 2 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku 18 do 19 lat) z HGG lub wyściółczakiem. Badanie to zostało zakończone w momencie planowanej analizy okresowej z powodu niemożności kontrolowania choroby. Mediana PFS w grupie pacjentów z HGG wyniosła 2,3 miesiąca, a w grupie pacjentów z wyściółczakiem 2,7 miesiąca. Mediana OS w grupie pacjentów z HGG wyniosła 5,1 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów z wyściółczakiem 12,3 miesiąca. Najczęstszymi (≥10%) zgłoszonymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u pacjentów w obu grupach łącznie były: obniżona liczba neutrofilów [u 6 pacjentów (20,7%)] oraz krwotok śródczaszkowy [u 3 pacjentów (10,3%)] (patrz punkt 4.8).

Dane pochodzące z badania I/II fazy dotyczącego doustnego stosowania sunitynibu u 6 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST w wieku od 13 do 16 lat, którzy otrzymywali sunitynib w schemacie 4/2 w dawkach od 15 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, oraz dostępne

opublikowane dane (pochodzące od 20 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży lub młodych osób dorosłych z GIST) wykazały, że leczenie sunitynibem spowodowało stabilizację choroby u 18 z 26 (69,2%) pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia imatynibem lub jego nietolerancję (16 pacjentów z chorobą stabilną z 21) albo pacjentów *de novo* lub po zabiegu operacyjnym (2 pacjentów z chorobą stabilną z 5). W badaniu fazy 1/2 obserwowano stabilizację choroby u 3 z 6 pacjentów oraz progresję choroby również u 3 z 6 pacjentów (1 pacjent otrzymał leczenie neoadiuwantowe oraz 1 pacjent otrzymał leczenie uzupełniające [adiuwantowe] imatinibem). W omawianym badaniu I/II fazy u 4 z 6 pacjentów (66,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia (zdarzenia o 3. stopniu nasilenia: hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość, przy czym każde z nich wystąpiło u 1 pacjenta oraz neutropenia o 4. stopniu nasilenia – u 1 pacjenta. Ponadto w publikacjach raportowano następujące działania niepożądane 3. stopnia nasilenia związane z lekiem, które wystąpiły u 5 pacjentów: zmęczenie (2), zaburzenia żołądkowo-jelitowe łącznie z biegunką (2), zaburzenia hematologiczne łącznie z anemią (2), zapalenie pęcherzyka żółciowego (1), nadczynność tarczycy (1), zapalenie błony śluzowej (1).

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji (PK) oraz analizę farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD) w zakresie ekstrapolacji farmakokinetyki oraz głównych punktów końcowych wymaganych do oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży z GIST (w wieku od 6 do 17 lat). Analiza została oparta na danych zebranych od dorosłych pacjentów z GIST lub guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi. Na podstawie analiz modelowania nie wydaje się, aby młody wiek pacjentów oraz drobniejsza budowa ciała wpływały negatywnie na reakcje organizmu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ekspozycji na sunitynib w osoczu. Nie stwierdzono, aby na stosunek korzyści do ryzyka sunitynibu negatywnie wpływały młody wiek lub drobniejsza budowa ciała pacjentów. Na ten stosunek głównie wpływa ekspozycja na ten lek w osoczu.

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sunitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkowokomórkowego lub raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i nowotworu rabdoidalnego nerki) (patrz punkt 4.2).

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sunitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych żołądka, jelit i trzustki (z wyłączeniem nerwiaka płodowego, neuroanglioblastoma i guza chromochłonnego nadnerczy) (patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne sunitynibu oceniono w badaniach obejmujących 135 zdrowych ochotników i 266 pacjentów z guzami litymi. Właściwości farmakokinetyczne były podobne we wszystkich badanych populacjach pacjentów z guzami litymi i u zdrowych ochotników.

W zakresie dawkowania od 25 do 100 mg pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) i  $C_{max}$  zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Podczas kilkakrotnego podania w ciągu doby sunitynib ulega kumulacji, przy czym jego stężenie zwiększa się 3–4-krotnie, a stężenie jego podstawowego czynnego metabolitu zwiększa się 7–10-krotnie. Stężenie sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu w stanie równowagi zostaje osiągnięte w ciągu od 10 do 14 dni. Do 14. dnia łączne stężenie osoczowe sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu wynosi 62,9–101 ng/ml, co jest docelowym stężeniem przewidywanym na podstawie danych z badań przedklinicznych jako stężenie hamujące fosforylację receptorów *in vitro*, prowadzącym do zatrzymania i (lub) zmniejszenia wzrostu guzów *in vivo*. Podstawowy czynny metabolit odpowiada za 23% do 37% całkowitej ekspozycji na lek. Nie obserwuje się istotnych zmian farmakokinetyki sunitynibu lub jego podstawowego czynnego metabolitu podczas kilkakrotnego podawania leku w ciągu doby, lub w trakcie powtarzanych cykliw badanych schematów dawkowania.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym sunitynibu  $C_{\max}$  stwierdza się na ogół po upływie 6–12 godzin ( $t_{\max}$  - czas od podania do osiągnięcia stężenia maksymalnego).

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną sunitynibu.

### Dystrybucja

W badaniach *in vitro* stopień wiązania się sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu z ludzkimi białkami osocza wynosił odpowiednio 95% i 90% niezależnie od stężenia. Pozorna objętość dystrybucji ( $V_d$ ) w przypadku sunitynibu była znaczna – 2230 l, co wskazuje na penetrację leku do tkanek.

### Interakcje metaboliczne

Obliczone *in vitro* wartości stałej  $K_i$  dla wszystkich badanych izoenzymów cytochromu P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 i CYP4A9/11) wskazują na to, że sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit prawdopodobnie nie przyspieszają w stopniu istotnym klinicznie metabolizmu substancji czynnych metabolizowanych przez te enzymy.

### Metabolizm

Sunitynib jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, izoformę CYP, która katalizuje reakcję powstawania głównego czynnego metabolitu dezetylosunitynibu podlegającego dalszemu metabolizmowi katalizowanemu przez ten sam izoenzym.

Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A4, ponieważ stężenie sunitynibu w osoczu może ulec zmianie (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Eliminacja

Substancja czynna jest wydalana głównie z kałem (61%), natomiast przez nerki ulega wydaleniu 16% podanej dawki w postaci niezmienionej i metabolitów. Sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit były głównymi związkami wykrywanymi w osoczu, moczu i kale, odpowiadając odpowiednio za 91,5%, 86,4% i 73,8% radioaktywności w zebranych próbkach. Pozostałe metabolity zostały zidentyfikowane w moczu i w kale, jednak na ogół nie były wykrywane w osoczu. Całkowity klirens leku po podaniu doustnym ( $CL/F$ ) wynosił 34–62 l/h. Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom okres półtrwania sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu dietylowego wynosił odpowiednio około 40–60 godzin i 80–110 godzin.

### Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami BCRP

W warunkach *in vitro* sunitynib jest substratem BCRP (białka oporności raka piersi), zaliczanego do transporterów czynnie usuwających substraty poza komórkę. W badaniu A6181038 równoczesne podawanie z gefitynibem, który jest inhibitorem BCRP, nie wpływało w sposób klinicznie istotny na wartości  $C_{\max}$  i AUC sunitynibu ani łącznie sunitynibu i jego metabolitu (patrz punkt 4.5). Było to badanie wieloośrodkowe, otwarte, I/II fazy, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji, ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki oraz aktywności przeciwnowotworowej sunitynibu w skojarzeniu z gefitynibem u pacjentów z MRCC. Jako drugorzędowy punkt końcowy badania oceniano parametry farmakokinetyczne gefitynibu (podawanego w dawce dobowej 250 mg) i sunitynibu [podawanego w dawce dobowej 37,5 mg w kohorcie nr 1 ( $n = 4$ ) i 50 mg w kohorcie nr 2 ( $n = 7$ ) w schemacie 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy] w okresach jednoczesnego podawania. Zmiany wartości parametrów farmakokinetycznych sunitynibu nie były klinicznie istotne ani nie wskazywały na występowanie jakichkolwiek interakcji międzylekowych, jednak ze względu nastosunkowo małą liczbę uczestników badania ( $N = 7 + 4$ ) i umiarkowaną do dużej zmienność osobniczą w zakresie parametrów farmakokinetycznych uzyskane w tym badaniu wyniki dotyczące farmakokinetycznych interakcji międzylekowych należy interpretować z ostrożnością.

## Szczególne populacje

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Sunitynib i jego główny metabolit są metabolizowane przede wszystkim przez wątrobę. Całkowity wpływ na organizm sunitynibu podanego w pojedynczej dawce był podobny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Childa-Pugh) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C według klasyfikacji Childa-Pugh).

Z badań u pacjentów z nowotworami wykluczono pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą o ponad 2,5 x górną granicę normy, lub o ponad 5,0 x górną granicę normy, gdy zwiększenie to wiązało się z przerzutami do wątroby.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Populacyjne analizy farmakokinetyki wykazały, że klirens pozorny sunitynibu (CL/F) nie jest uzależniony od klirensu kreatyniny (CL<sub>kr</sub>) w ocenianym zakresie stężeń (42–347 ml/min). Ekspozycja ogólnoustrojowa po pojedynczej dawce sunitynibu była podobna u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>kr</sub> < 30 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CL<sub>kr</sub> > 80 ml/min). Mimo, iż sunitynib i jego główny metabolit nie były eliminowane przez hemodializę u pacjentów z ESRD, całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa była mniejsza o 47% dla sunitynibu i 31% dla głównego metabolitu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

### *Masa ciała, sprawność fizyczna*

Analiza danych demograficznych pod kątem farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej w zależności od masy ciała i sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

### *Płeć*

Dostępne dane wskazują, że kobiety mogą mieć o około 30% mniejszy pozorny klirens (CL/F) sunitynibu w porównaniu do mężczyzn: różnica ta nie wymaga jednak dostosowywania dawki początkowej.

### *Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 4.2). Analizy farmakokinetyki populacji zbiorczych danych zebranych od dorosłych pacjentów z GIST i guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi zostały zakończone. Przeprowadzono analizy krokowego modelowania zmiennych kowariancji (ang. *stepwise covariate modelling analyses*) w celu oceny wpływu wieku oraz rozmiaru ciała (całkowitej masy ciała lub powierzchni ciała), jak również innych zmiennych kowariancji na istotne parametry farmakokinetyczne dla sunitynibu oraz jego czynnego metabolitu. Spośród analizowanych zmiennych związanych z wiekiem i rozmiarem ciała, wiek znacząco wpływał na pozorny klirens sunitynibu (zależność: im młodszy wiek pacjenta pediatrycznego, tym mniejszy pozorny klirens). W podobny sposób powierzchnia ciała znacząco wpływała na pozorny klirens czynnego metabolitu (zależność: im mniejsza powierzchnia ciała, tym mniejszy pozorny klirens).

Ponadto na podstawie zintegrowanej populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych zbiorczych uzyskanych z 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 11 lat i od 12 do 17 lat (2 badania kliniczne przeprowadzone z udziałem dzieci i młodzieży z guzami litymi i 1 badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z GIST) wyjściowe pole powierzchni ciała (BSA, od ang. *body surface area*) stanowiło istotną współzmienną, która wpływała na pozorny klirens sunitynibu i jego czynnego metabolitu. Opierając się na niniejszej analizie, przewiduje się, że po podaniu dawki około 20 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (zakres BSA: 1,10–1,87 m<sup>2</sup>) u dzieci i młodzieży uzyska się porównywalną ekspozycję na sunitynib i jego czynny metabolit w osoczu, jak u dorosłych pacjentów z

GIST leczonych dawką 50 mg na dobę według schematu 4/2 (AUC 1233 ng\*h/ml) W badaniach pediatrycznych, dawka początkowa sunitynibu wynosiła 15 mg/m<sup>2</sup> pc. (bazując na MTD ustalonej w badaniu fazy I z eskalacją dawki, patrz punkt 5.1), która u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST została zwiększona do 22,5 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. (tak aby nie przekroczyć dawki całkowitej wynoszącej 50 mg/dobę) bazując na indywidualnym bezpieczeństwie/tolerancji pacjenta. Co więcej, zgodnie z opublikowanymi danymi literaturowymi u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST, obliczona dawka początkowa, która mieściła się w zakresie od 16,6 mg/m<sup>2</sup> pc. do 36 mg/m<sup>2</sup> pc., uległa zwiększeniu do 40,4 mg/m<sup>2</sup> pc. (nie przekraczając dawki całkowitej wynoszącej 50 mg na dobę).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp stwierdzono, że podstawowymi narządami, na które wpływa lek, są: przewód pokarmowy (nudności i biegunki u małp), nadnercza (przekrwienie kory i (lub) krwotoki u szczurów i małp, z martwicą i następującym po niej włóknieniem u szczurów), układ limfatyczny i krwiotwórczy (zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego i zanik tkanki limfoidalnej grasicy, śledziony i węzłów chłonnych), zewnątrzwydzielnicza część trzustki (degranulacja komórek pęcherzykowych z martwicą pojedynczych komórek), ślinianki (przerost gronek), stawy (zgrubienie płytki wzrostu), macica (zanik) i jajniki (zmniejszony wzrost pęcherzyków). Wszystkie wyniki uzyskano przy istotnych klinicznie poziomach stężenia osocznego sunitynibu. Dodatkowe działania obserwowane w innych badaniach obejmowały: wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie LVEF, zanik kanalików jądrowych, rozrost komórek mezangium w nerkach, krwotok z przewodu pokarmowego i do jamy ustnej, i przerost komórek płata przedniego przysadki. Uważa się, że zmiany w obrębie macicy (zanik błony śluzowej) i płytki wzrostowej kości (zgrubienie nasad kostnych lub dysplazja chrząstki) są związane z działaniem farmakologicznym sunitynibu. Większość z tych zmian była odwracalna po upływie od 2 do 6 tygodni od zakończenia leczenia.

#### Genotoksyczność

Potencjalne działanie genotoksyczne sunitynibu oceniano zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Sunitynib nie wykazywał właściwości mutagennych w badaniach na bakteriach z zastosowaniem aktywacji metabolicznej przez wątrobę szczura. Sunitynib nie indukował strukturalnych aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej *in vitro*. Obserwowano poliploidię (liczbowe aberracje chromosomalne) w ludzkich limfocytach krwi obwodowej *in vitro*, zarówno w przypadku zastosowania aktywacji metabolicznej, jak i bez niej. Sunitynib nie wykazywał działania klastogennego w szczurzym szpiku kostnym *in vivo*. Nie oceniano jego podstawowego czynnego metabolitu pod kątem potencjalnej genotoksyczności.

#### Działanie rakotwórcze

W trwającym 1 miesiąc badaniu określającym zakres wielkości dawek podawanych doustnie (0, 10, 25, 75 lub 200 mg/kg mc. na dobę) w sposób ciągły u myszy transgenicznych rasH2, rak i rozrost gruczołów Brunner'a w dwunastnicy obserwowano przy największej badanej dawce (200 mg/kg mc. na dobę). Trwające 6 miesięcy badanie rakotwórczości, po codziennym podaniu doustnym (0, 8, 25, 75 [zmniejszone do 50] mg/kg mc. na dobę), przeprowadzono na myszach transgenicznych rasH2. Podczas stosowania dawek  $\geq 25$  mg/kg mc. na dobę po 1 miesiącu lub 6 miesiącach leczenia (ekspozycja  $\geq 7,3$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową) obserwowano przypadki raka żołądka i dwunastnicy, zwiększoną częstość występowania złośliwego śródbłoniaka krwionośnego w tle i (lub) hiperplazji błony śluzowej żołądka. W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u szczurów (0, 0,33, 1 lub 3 mg/kg mc./dobę), podawanie sunitynibu w 28-dniowych cyklach, po których następowała 7-dniowa przerwa, powodowało zwiększenie odsetka guzów chromochłonnych i rozrostu rdzenia nadnerczy u samców szczurów po podaniu 3 mg/kg mc. na dobę przez  $> 1$  rok (ekspozycja  $\geq 7,8$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Rak gruczołów Brunner'a w dwunastnicy wystąpił po dawce  $\geq 1$  mg/kg mc. na dobę u samic szczurów i po dawce 3 mg/kg mc. na dobę u samców szczurów, a rozrost komórek błony śluzowej był jednoznaczny w gruczołach żołądka po

dawce 3 mg/kg mc. na dobę u samców szczurów, co stanowiło odpowiednio  $\geq 0,9$ , 7, 8 i 7,8 razy większą ekspozycję niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową. Nie ustalono znaczenia dla ludzi obserwowanych u mysz transgenicznych rasH2 i szczurów nowotworów w badaniach nad rakotwórczością sunitynibu.

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach toksycznego wpływu na rozród szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność samców lub samic. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach i małpach obserwowano oddziaływanie leku na płodność samic w postaci atrezji pęcherzyków, zwyrodnienia ciałek żółtych, zmian błony śluzowej macicy oraz zmniejszenia masy macicy i jajników przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji układowej. U szczurów obserwowano wpływ leku na płodność samców w postaci zaniku kanalików jąder, zmniejszenia liczby plemników w najądrzach i zmniejszenia ilości koloidu w obrębie gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych przy poziomach ekspozycji osoczowej 25 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi.

U szczurów śmiertelność zarodków i płodów przejawiała się istotnym zmniejszeniem liczby żywych płodów, zwiększoną liczbą resorpcji, wzrostem utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i całkowitą utratą miotów u 8 z 28 samic ciężarnych przy poziomach stężenia leku w osoczu 5,5 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. U królików redukcja masy macicy samic ciężarnych i liczby żywych płodów była związana ze zwiększeniem liczby resorpcji, wzrostem liczby utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i całkowitą utratą miotów u 4 z 6 samic ciężarnych przy poziomach stężenia leku w osoczu 3 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. Stosowanie sunitynibu u szczurów w okresie organogenezy w dawce  $\geq 5$  mg/kg mc. na dobę prowadziło do zmian rozwojowych, polegających na zwiększonej częstotliwości występowania wad rozwojowych szkieletu płodu, charakteryzujących się przede wszystkim opóźnieniem kostnienia kręgów piersiowych i (lub) lędźwiowych i obserwowanych przy poziomach stężenia leku w osoczu 5,5 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. U królików wpływ leku na rozwój polegał na zwiększeniu częstotliwości występowania rozszczepu wargi przy poziomach stężenia leku w osoczu w przybliżeniu odpowiadających poziomom obserwowanym w warunkach klinicznych u ludzi oraz rozszczepu wargi i rozszczepu podniebienia przy poziomach stężenia leku w osoczu 2,7 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi.

Sunitynib (0,3, 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. na dobę) był oceniany w prenatalnym i postnatalnym badaniu rozwoju potomstwa u ciężarnych szczurów. Przyrost masy ciała matki był zmniejszony podczas ciąży i laktacji po dawce  $\geq 1$  mg/kg mc. na dobę, ale nie obserwowano toksycznego wpływu na rozród do dawki 3 mg/kg mc. na dobę (szacowana ekspozycja  $\geq 2,3$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Zmniejszenie masy ciała potomstwa obserwowano w okresie przed odstawieniem od piersi i po odstawieniu od piersi po dawce 3 mg/kg mc. na dobę. Nie obserwowano toksycznego wpływu na rozród po dawce 1 mg/kg mc. na dobę (przybliżona ekspozycja  $\geq 0,9$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka kapsułki*

Klertis 12,5 mg, kapsułki, twarde  
Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Klertis 25 mg, kapsułki, twarde

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Klertis 50 mg, kapsułki, twarde

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 kapsułek w blistrze z folii PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku lub 30 kapsułek w butelce HDPE z zakrętką z PP, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt  
Węgry

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12,5 mg Pozwolenie nr

25 mg Pozwolenie nr

50 mg Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klertis, 12,5 mg, kapsułki, twarde

Klertis, 25 mg, kapsułki, twarde

Klertis, 50 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Klertis, 12,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 12,5 mg sunitynibu.

Klertis, 25 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 25 mg sunitynibu.

Klertis, 50 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 50 mg sunitynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Klertis, 12,5 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “3”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym, intensywnie żółtym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 15,9 mm.

Klertis, 25 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “2”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i zielonym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 18 mm.

Klertis, 50 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “0”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal stromal tumour, GIST*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatinibem ze względu na oporność lub nietolerancję.

#### Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. *Metastatic renal cell carcinoma, MRCC*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.

#### Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. *Pancreatic neuroendocrine tumours, pNET*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Klertis powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

### Dawkowanie

W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu Klertis wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

W przypadku pNET zalecana dawka produktu Klertis wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

### Dostosowanie dawki

#### *Bezpieczeństwo i tolerancja*

W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

#### *Inhibitory i (lub) induktory CYP3A4*

Należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, może być konieczne zwiększanie dawki sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) z jednoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.

Należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawek sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, z jednoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.

Należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

### Szczególne populacje

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Klertis u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u której zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib, nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD) poddawanych hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zmniejszenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować, że w trakcie stosowania sunitynibu może dojść do odbarwienia włosów lub skóry. Do innych możliwych objawów dermatologicznych należą suchość, zgrubienie lub pękanie skóry, pęcherze lub wysypka na powierzchni dłoni i na podeszwach stóp.

Powyższe reakcje nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Zgłaszano przypadki wystąpienia piodermii zgorzelinowej, której objawy zazwyczaj ustępowały po przerwaniu leczenia sunitynibem. Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym przypadki rumienia wielopostaciowego (ang. *erythema multiforme*, EM), przypadki przypominające zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), niektóre prowadzące do zgonu. Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS, TEN lub EM (np. postępująca wysypka skórna często występująca z pęcherzami lub zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej), należy przerwać leczenie sunitynibem. Jeżeli potwierdzi się diagnoza SJS lub TEN, nie wolno wznowiać leczenia. W niektórych przypadkach podejrzenia EM, pacjenci tolerowali ponowne wprowadzenie sunitynibu w mniejszej dawce po ustąpieniu reakcji skórnej; niektórzy z tych pacjentów byli również jednocześnie leczeni kortykosteroidami lub lekami przeciwhistaminowymi (patrz punkt 4.8).

#### Krwotoki i krwawienie z guza

Zdarzenia krwotoczne, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu, zgłaszane w badaniach klinicznych z sunitynibem oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmowały krwotoki z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych oraz mózgu (patrz punkt 4.8).

Rutynowa ocena zdarzeń krwotocznych powinna obejmować pełną morfologię krwi oraz badanie fizykalne.

Krwotok z nosa był najczęściej występującym krwotocznym działaniem niepożądanym, obserwowanym u około połowy pacjentów z guzami litymi, u których wystąpiły powikłania krwotoczne. Niektóre z tych krwotoków z nosa były ciężkie, ale bardzo rzadko prowadziły do zgonu. Zgłaszano przypadki krwotoku z guza, czasami związane z martwicą nowotworu; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Krwotoki z guza nowotworowego mogą występować nagle, a w przypadku guzów płuc mogą mieć postać ciężkiego, zagrażającego życiu krwiopłucia lub krwotoku płucnego. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z MRCC, GIST i rakiem płuc leczonych sunitynibem, zgłaszano przypadki krwotoku płucnego; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Klertis nie jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem płuc.

Pacjenci otrzymujący równocześnie produkty przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, acenokumarol) mogą być poddawani okresowym kontrolom obejmującym wykonanie morfologii krwi (z oznaczeniem liczby płytek krwi), badanie czynników krzepnięcia [czas protrombinowy (PT) i (lub) wskaźnik INR] oraz badaniu przedmiotowemu.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego były biegunka, nudności i (lub) wymioty, ból brzucha, niestrawność oraz zapalenie jamy ustnej i (lub) ból w jamie ustnej; zgłaszano również przypadki zapalenia przełyku (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia tego typu działań niepożądanych zastosowane leczenie wspomagające może obejmować stosowanie leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy.

U pacjentów z nowotworami w jamie brzusznej, u których zastosowano sunitynib zgłaszano ciężkie, czasem prowadzące do zgonu powikłania ze strony przewodu pokarmowego, w tym perforacje.

### Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego powiązane ze stosowaniem sunitynibu, w tym ciężkie nadciśnienie (ciśnienie skurczowe > 200 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe 110 mmHg). Należy badać pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i odpowiednio ich kontrolować. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, którego nie udaje się kontrolować farmakologicznie, zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego. Można je ponownie podjąć po uzyskaniu skutecznej kontroli nadciśnienia (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia hematologiczne

Zgłaszano zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofili i płytek krwi powiązane ze stosowaniem sunitynibu (patrz punkt 4.8). Powyższe zdarzenia nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Żaden z tych epizodów w badaniach III fazy nie był śmiertelny, ale w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano rzadkie przypadki epizodów hematologicznych o skutkach śmiertelnych, w tym krwotoki związane z małopłytkowością i zakażenia w przebiegu neutropenii.

Obserwowano przypadki niedokrwistości, które występowały zarówno na początku jak i w trakcie leczenia sunitynibem.

U pacjentów, u których stosuje się sunitynib, należy oznaczyć morfologię krwi na początku każdego cyklu leczenia (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, kardiomiopatię, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej dolnej granicy normy, zapalenie mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zawał mięśnia sercowego, z czego niektóre przypadki były zakończone zgonem. Dane te wskazują na to, że sunitynib zwiększa ryzyko rozwoju kardiomiopatii. U leczonych pacjentów nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii wywołanej przez sunitynib poza wpływem samego produktu. U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub, u których takie zdarzenia wystąpiły w przeszłości, sunitynib należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.8).

Ze wszystkich badań klinicznych nad sunitynibem wykluczono pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy przed podaniem produktu miały miejsce incydenty związane z układem krążenia, takie jak zawał mięśnia sercowego (w tym ciężka i (lub) niestabilna dławica piersiowa), przeszczep pomostujący tętnicy wieńcowej i (lub) tętnicy obwodowej, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przejściowy napad niedokrwienności, bądź też zator tętnicy płucnej. Nie wiadomo, czy pacjenci z wymienionymi schorzeniami współistniejącymi mogą być narażeni na większe ryzyko rozwoju dysfunkcji lewej komory związanej z sunitynibem.

Lekarz powinien rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści ze stosowania sunitynibu.

Pacjentów, a w szczególności pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka i (lub) chorobą wieńcową w wywiadzie, należy uważnie monitorować pod kątem występowania ewentualnych klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania sunitynibu.

Należy również rozważyć wykonywanie oznaczeń LVEF na początku terapii i okresowo w trakcie leczenia sunitynibem. U pacjentów, u których nie występują kardiologiczne czynniki ryzyka należy rozważyć wykonanie wyjściowej oceny frakcji wyrzutowej.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca zaleca się przerwanie stosowania sunitynibu. U pacjentów bez klinicznych objawów zastoinowej niewydolności serca, ale z frakcją wyrzutową <50% i >20% poniżej wartości wyjściowej należy przerwać stosowanie sunitynibu i (lub) zmniejszyć dawkę.

### Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT oraz *torsade de pointes* obserwowano u pacjentów otrzymujących sunitynib. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu, w tym typu *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania sunitynibu u pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki przeciwarytmiczne lub leki mogące powodować wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów z istotnymi chorobami serca w wywiadzie, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Należy ograniczyć jednoczesne podawanie sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, które mogą powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

### Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów, którzy przyjmowali sunitynib, zgłaszano związane z leczeniem epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej (patrz punkt 4.8). W ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zatoru tętnicy płucnej zakończone zgonem.

### Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, czasem prowadzących do zgonu. Najczęstszymi z takich zdarzeń były: udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienności i zawał mózgu. Do czynników ryzyka związanych z tętniczymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, poza chorobą nowotworową i wiekiem  $\geq 65$  lat, należały: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie.

### Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku czynników wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Kleris należy starannie rozważyć ryzyko tych działań niepożądanych u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze lub tętniak w wywiadzie.

### Mikroangiopatia zakrzepowa

W przypadku wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości, zmęczenia, objawów neurologicznych o charakterze zmiennym, zaburzeń czynności nerek oraz gorączki należy rozważyć możliwość wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego, czasami prowadzących do niewydolności nerek lub zgonu. U pacjentów, u których rozwinęła się mikroangiopatia zakrzepowa, należy przerwać terapię sunitynibem i szybko rozpocząć odpowiednie leczenie. Po zaprzestaniu leczenia obserwowano ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia czynności tarczycy

Zaleca się wstępne badania laboratoryjne czynności tarczycy u wszystkich pacjentów. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub nadczynnością tarczycy w wywiadzie powinni być leczeni w sposób standardowy przed włączeniem leczenia sunitynibem. W trakcie leczenia sunitynibem należy kontrolować regularnie co 3 miesiące czynność tarczycy. Ponadto, pacjenci w czasie leczenia powinni być starannie obserwowani, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności tarczycy. U pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia czynności tarczycy konieczne jest wykonywanie badań laboratoryjnych czynności tarczycy zgodnie z klinicznymi wskazaniem. Pacjenci, u których rozwinęła się zaburzenia czynności tarczycy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi standardami.

Zarówno we wczesnym, jak i późniejszym okresie leczenia sunitynibem opisywano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

### Zapalenie trzustki

U pacjentów z różnymi guzami litymi otrzymujących sunitynib, obserwowano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy. Wzrost aktywności lipazy był przemijający i na ogół nie towarzyszyły mu objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych ze strony trzustki, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić właściwe leczenie wspomagające.

### Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki hepatotoksyczności. Przypadki niewydolności wątroby, z których część zakończyła się zgonem, opisywano u < 1% pacjentów z nowotworami litymi leczonych sunitynibem. Należy kontrolować parametry czynnościowe wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] i asparaginianowej [AspAT] oraz stężenie bilirubiny) przed rozpoczęciem leczenia, podczas każdego cyklu leczenia oraz w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności wątroby należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące (patrz punkt 4.8).

### Czynność nerek

Obserwowano przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolności nerek i (lub) ostrej niewydolności nerek, które w niektórych przypadkach kończyły się zgonem (patrz punkt 4.8).

Do czynników ryzyka związanych z zaburzeniami czynności nerek i (lub) niewydolnością nerek u pacjentów otrzymujących sunitynib, poza rakiem nerkowokomórkowym, należały: podeszły wiek, cukrzyca, współistniejące zaburzenia czynności nerek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, sepsa, odwodnienie i (lub) hipowolemia oraz rhabdomyoliza.

Bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim białkomoczem nie zostało odpowiednio zbadane.

Opisywano przypadki białkomoczu oraz rzadkie przypadki zespołu nerczycowego. Zaleca się przeprowadzenie badania moczu na początku leczenia oraz monitorowanie pacjentów w kierunku wystąpienia lub nasilenia białkomoczu. U pacjentów z zespołem nerczycowym należy przerwać stosowanie sunitynibu.

### Przetoka

W przypadku tworzenia się przetok, leczenie sunitynibem powinno zostać przerwane. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących kontynuacji stosowania sunitynibu u pacjentów z przetokami (patrz punkt 4.8).

### Nieprawidłowy proces gojenia się ran

Podczas leczenia sunitynibem opisywano przypadki nieprawidłowego procesu gojenia się ran. Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ stosowania sunitynibu na gojenie się ran. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się, jako środek ostrożności, czasowe przerwanie leczenia sunitynibem. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące właściwego momentu ponownego włączenia sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych. W związku z tym, decyzja o ponownym rozpoczęciu stosowania sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych powinna być podejmowana w oparciu o kliniczną ocenę rekonwalescencji po zabiegu.

### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy (ang. ONJ, Osteonecrosis of the Jaw) u pacjentów leczonych sunitynibem. Większość z nich odnotowano u osób przyjmujących wcześniej lub jednocześnie

dożylnie bisfosfoniany, u których ONJ stanowi rozpoznane zagrożenie. Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania sunitynibu i dożylnie bisfosfonianów.

Inwazyjne procedury dentystyczne są także znanym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ. Przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wdrożyć odpowiednie działania zapobiegawcze. U pacjentów przyjmujących wcześniej lub stosujących obecnie bisfosfoniany dożylnie, w miarę możliwości należy unikać inwazyjnych procedur dentystycznych (patrz punkt 4.8).

#### Nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego spowodowanego nadwrażliwością, stosowanie sunitynibu powinno zostać przerwane, a pacjenci powinni zostać objęci standardową opieką medyczną (patrz punkt 4.8).

#### Napady drgawkowe

W badaniach klinicznych sunitynibu oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu go do obrotu zgłaszano występowanie drgawek. U pacjentów z drgawkami i objawami podmiotowymi i (lub) przedmiotowymi wskazującymi na obecność zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii ( ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), takimi jak nadciśnienie, ból głowy, zmniejszona czujność, zmiany psychiczne i utrata wzroku, w tym ślepotą korową, należy kontrolować występujące zaburzenia poprzez zastosowanie właściwego leczenia, w tym farmakologicznej kontroli nadciśnienia. Zaleca się tymczasowe przerwanie stosowania sunitynibu. Po ustąpieniu objawów lekarz prowadzący może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Zespół ostrego rozpadu guza

W badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych sunitynibem rzadko obserwowano przypadki zespołu ostrego rozpadu guza; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Czynniki ryzyka zespołu ostrego rozpadu guza obejmują dużą wielkość guza, przewlekłą niewydolność nerek w wywiadzie, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć leczenie w razie wystąpienia wskazań klinicznych, oraz rozważyć zastosowanie nawodnienia pacjenta jako profilaktyki.

#### Zakażenia

Zgłaszano ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, w tym niektóre zakończone zgonem. Zgłaszano nieliczne przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać stosowanie sunitynibu i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Hipoglikemia

Podczas leczenia sunitynibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku objawowej hipoglikemii należy tymczasowo przerwać podawanie sunitynibu. U pacjentów z cukrzycą należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi w celu oceny, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to oznacza produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu“.



## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie sunitynibu w osoczu

#### *Wpływ inhibitorów CYP3A4*

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało u zdrowych ochotników wzrost wartości maksymalnej sumy stężenia sunitynibu i jego głównego metabolitu ( $C_{\max}$ ) o 49% i pola powierzchni pod krzywą zależności sumy stężenia sunitynibu i jego głównego metabolitu we krwi od czasu ( $AUC_{0-\infty}$ ) o 51%.

Podawanie sunitynibu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawirem, itrakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, sokiem grejpfrutowym) może wiązać się ze zwiększeniem stężenia sunitynibu.

Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z inhibitorami CYP3A4 lub należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji (patrz punkt 4.2).

#### *Wpływ inhibitorów białka oporności raka piersi (, ang. breast cancer resistance protein, BCRP)*

Dane kliniczne dotyczące interakcji między sunitynibem a inhibitorami BCRP są ograniczone, więc nie można wykluczyć możliwości występowania interakcji między sunitynibem a innymi inhibitorami BCRP (patrz punkt 5.2).

### Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie sunitynibu w osoczu

#### *Wpływ induktorów CYP3A4*

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało u zdrowych ochotników redukcję wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  kompleksu [sunitynib + podstawowy metabolit] odpowiednio o 23% i 46%.

Podawanie sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. deksametazonem, fenytoiną, karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitalem lub ziołami zawierającymi ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) może prowadzić do zmniejszenia stężenia sunitynibu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4, bądź też należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu leczniczego, o minimalnym działaniu indukującym CYP3A4 lub bez takiego działania. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność stopniowego zwiększania dawek sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji (patrz punkt 4.2).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej oraz odradzić zajście w ciążę podczas leczenia sunitynibem.

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sunitynibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ leku na zdolność do rozrodu, objawiający się m.in. wadami wrodzonymi płodów (patrz punkt 5.3). Sunitynibu nie należy stosować w czasie ciąży lub u kobiet, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej z wyjątkiem przypadku, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Jeżeli sunitynib zostanie zastosowany w czasie ciąży, lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia sunitynibem, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

### Karmienie piersią

Sunitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy sunitynib lub jego główny czynny metabolit przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na to, że substancje czynne często przenikają do mleka ludzkiego i ze względu na możliwe występowanie ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania sunitynibu.

### Płodność

Dane niekliniczne wskazują, że leczenie sunitynibem może wywierać niekorzystny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn (patrz punkt 5.3)

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Klertis wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia zawrotów głowy w trakcie leczenia sunitynibem.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane inne niż wymienione w punkcie 4.4 powyżej lub w punkcie 4.8 poniżej, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, niewydolność nadnerezy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w danych zbiorczych obejmujących 7115 pacjentów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCICTCAE). Włączono również działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych po dopuszczeniu produktu leczniczego zawierającego sunitynib do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zakażenia wirusowe <sup>a</sup> Zakażenia układu oddechowego <sup>b, *</sup> Ropień <sup>c, *</sup> Zakażenia grzybicze <sup>d</sup> Zakażenia dróg moczowych Zakażenia skóry <sup>e</sup> Posocznica <sup>f, *</sup>	Martwicze zapalenie powięzi* Zakażenia Bakteryjne <sup>g</sup>		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość Leukopenia	Limfopenia	Pancytopenia	Mikroangiopatia zakrzepowa <sup>h, *</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy	Zapalenie tarczycy	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zmniejszenie łaknienia <sup>i</sup>	Odwodnienie Hipoglikemia		Zespół ostrego rozpadu guza <sup>*</sup>	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsenna	Depresja			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia smaku <sup>j</sup>	Neuropatia obwodowa Parestezje Niedoczulica Przeculica	Krwotok mózgowy* Udar mózgu* Przemijający napad niedokrwienny	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii <sup>k, *</sup>	
<b>Zaburzenia oka</b>		Obrzęk tkanek oczodołu Obrzęk powiek Zwiększone łzawienie			

<b>Zaburzenia serca</b>		Niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>k,*</sup> Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>l</sup>	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego <sup>m,*</sup> Niewydolność serca <sup>*</sup> Kardiomiopatia <sup>*</sup> Wysięk osierdziowy Wydłużenie odstępu QT w EKG	Niewydolność lewokomorowa <sup>*</sup> Zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich Uderzenia gorąca Nagłe zaczerwienienie twarzy	Krwotok z guza <sup>*</sup>		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy <sup>*</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Duszność Krwotok z nosa Kaszel	Zator tętnicy płucnej <sup>*</sup> Wysięk opłucnowy <sup>*</sup> Krwioplucie Duszność wysiłkowa Ból jamy ustnej i gardła <sup>n</sup> Niedrożność nosa Suchość błon śluzowych nosa	Krwotok płucny <sup>*</sup> Niewydolność oddechowa <sup>*</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej <sup>o</sup> Ból brzucha <sup>p</sup> Wymioty Biegunka Niestrawność Nudności Zaparcia	Choroba refluksowa przełyku Dysfagia Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>*</sup> Zapalenie przełyku <sup>*</sup> Wzdęcie brzucha Dyskomfort w nadbrzuszu Krwotok z odbytu Krwawienie z dziąseł Owrzodzenie	Perforacja przewodu pokarmowego <sup>q,*</sup> Zapalenie trzustki Przetoka odbytu Zapalenie jelita grubego <sup>r</sup>		

		jamy ustnej Ból odbytu Zapalenie warg Guzy krwawnicze Ból języka Ból w jamie ustnej Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Dyskomfort w jamie ustnej Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Niewydolność wątroby* Zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>s,*</sup> Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Przebarwienia skóry <sup>t</sup> Zespół erytrodyzeste zj i dłoniowopodesz kowej Wysypka <sup>u</sup> Zmiany koloru włosów Suchość skóry	Złuszczenie skóry Reakcje skórne <sup>v</sup> Egzema Pęcherze Rumień Łysienie Trądzik Świąd Hiperpigmenta cja skóry Zmiany skórne Rogowacenie skóry Zapalenie skóry Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej <sup>w</sup>		Rumień wielopostac iowy* Zespół Stevensa- Johnsona* Piodermia zgorzelino wa Martwica Toksyczno- rozpływna naskórka*	
<b>Zaburzenia Mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból w kończynach Bóle stawowe Ból pleców	Bóle mięśniowo- szkieletowe Kurcze mięśni Bóle mięśniowe Osłabienie	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy Przetoka*	Rabdomioli za* Miopatia	

		mięśni			
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Niewydolność nerek* Ostra niewydolność nerek* Zmiana barwy moczu Białkomocz	Krwotok z dróg moczowych	Zespół nerczycowy	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zapalenie błon śluzowych Zmęczenie <sup>x</sup> Obrzęk <sup>y</sup> Gorączka	Ból w klatce piersiowej Ból Zespół Rzekomogrypowy Dreszcze	Nieprawidłowy proces gojenia się ran		
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności lipazy Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zwiększona aktywność amylazy <sup>z</sup> Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze Zwiększone	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi		

		stężenie kwasu moczowego we krwi			
--	--	----------------------------------	--	--	--

\* W tym przypadki zgonów

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

<sup>a</sup> Zakażenie górnych dróg oddechowych i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

<sup>b</sup> Zapalenie oskrzeli, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i zapalenie dróg oddechowych

<sup>c</sup> Ropień, ropień w obrębie kończyny, ropień odbytu, ropień dziąsłowy, ropień wątroby, ropień trzustki, ropień

krocza, ropień okolic odbytu i odbytnicy, ropień odbytniczy, ropień podskórny i ropień zęba

<sup>d</sup> Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej

<sup>e</sup> Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry

<sup>f</sup> Posocznica i wstrząs septyczny

<sup>g</sup> Ropień w jamie brzusznej, posocznica z punktem wyjścia w jamie brzusznej, zapalenie uchyłka i zapalenie kości i szpiku

<sup>h</sup> Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa oraz zespół hemolityczno-mocznicowy

<sup>i</sup> Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

<sup>j</sup> Dysgeuzja, ageuzja i zaburzenia smaku

<sup>k</sup> Ostry zespół wieńcowy, dusznica bolesna, dusznica niestabilna, zamknięcie tętnicy wieńcowej oraz niedokrwienie mięśnia sercowego

<sup>l</sup> Zmniejszenie i (lub) nieprawidłowość frakcji wyrzutowej

<sup>m</sup> Ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego oraz bezobjawowy zawał mięśnia sercowego

<sup>n</sup> Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani

<sup>o</sup> Zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej

<sup>p</sup> Ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu

<sup>q</sup> Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelita

<sup>r</sup> Zapalenie jelita grubego i niedokrwienne zapalenie jelita grubego

<sup>s</sup> Zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie pęcherzyka żółciowego niekamiczne

<sup>t</sup> Zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji

<sup>u</sup> Łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka

<sup>v</sup> Reakcje skórne i zaburzenia skórne

<sup>w</sup> Zaburzenia i odbarwienie płytki paznokciowej

<sup>x</sup> Zmęczenie i astenia

<sup>y</sup> Obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy

<sup>z</sup> Zwiększona aktywność amylazy

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Zgłaszano przypadki ciężkiego zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w tym przypadki prowadzące do zgonu. Zgłaszano przypadki nekrotycznego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu (patrz również punkt 4.4).

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofili 3. i 4. stopnia ciężkości stwierdzono, odpowiednio u 10% i 1,7% pacjentów z GIST w badaniu III fazy, u 16% i 1,6% pacjentów z MRCC w badaniu III fazy i u 13% i 2,4% pacjentów z pNET w badaniu III fazy. Zmniejszenie liczby płytek krwi 3. i 4. stopnia ciężkości obserwowano odpowiednio u 3,7% i 0,4% pacjentów z GIST w badaniu III fazy, u 8,2% i 1,1% pacjentów z MRCC w badaniu III fazy i u 3,7% i 1,2% pacjentów z pNET w badaniu III fazy (patrz punkt 4.4).

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym GIST krwawienia zgłoszono u 18% pacjentów otrzymujących sunitynib i 17% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) - krwawienia występowały u 39% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 11% pacjentów otrzymujących interferon alfa (IFN- $\alpha$ ). Krwawienia stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 17 (4,5%) pacjentów otrzymujących sunitynib i 5 (1,7%) pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . W grupie pacjentów otrzymujących sunitynib w leczeniu MRCC opornego na leczenie cytokinami krwawienia wystąpiły u 26%. W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym leczenia pNET krwawienia (z wyjątkiem krwawienia z nosa) obserwowano u 21,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 9,85% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych krwotoki z guza nowotworowego występowały u około 2% pacjentów z GIST.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia hormonalne*

W 2 badaniach z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami, u 7 pacjentów (4%) otrzymujących sunitynib wystąpiła niedoczynność tarczycy jako działanie niepożądane leku. W badaniu z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) wcześniej nieleczonych, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 61 pacjentów (16%) w grupie otrzymującej sunitynib i u 3 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej IFN- $\alpha$ .

Ponadto u 4 pacjentów (2%) z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami stwierdzono podwyższenie stężenia tyreotropiny (TSH, ang. thyroid-stimulating hormone). Ogółem u 7% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (ang. MRCC) stwierdzono kliniczne lub laboratoryjne objawy niedoczynności tarczycy rozwijającej się w trakcie leczenia. Nabytą niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6,2% pacjentów z GIST otrzymujących sunitynib i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu III fazy dotyczącym leczenia pNET niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6 pacjentów (7,2%) otrzymujących sunitynib i u 1 pacjenta (1,2%) otrzymującego placebo.

Czynność tarczycy monitorowano w 2 prospektywnych badaniach z udziałem pacjentek z nowotworem piersi. Sunitynib nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu nowotworów piersi. W pierwszym badaniu niedoczynność tarczycy zgłoszono u 15 (13,6%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 3 (2,9%) pacjentek poddanych standardowym schematom leczenia. Podwyższone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 1 (0,9%) pacjentki otrzymującej sunitynib, a w grupie pacjentek poddanych standardowym schematom leczenia nie wystąpiło u żadnej z nich. Nadczynność tarczycy nie wystąpiła u żadnej z pacjentek otrzymujących sunitynib, wystąpiła natomiast u 1 (1,0%) pacjentki poddanej standardowemu schematowi leczenia. W drugim badaniu niedoczynność tarczycy wystąpiła łącznie u 31 (13%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących kapecytabinę. Podwyższone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 12 (5,0%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Nadczynność tarczycy wystąpiła u 4 (1,7%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiła u żadnej z nich. Obniżone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 3 (1,3%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Podwyższone stężenie T4 we krwi wystąpiło u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 1 (0,4%) pacjentki otrzymującej kapecytabinę. Podwyższone stężenie T3 we krwi wystąpiło u 1 (0,8%) pacjentki otrzymującej sunitynib, natomiast w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Wszystkie zgłoszone zdarzenia związane z czynnością tarczycy były 1. lub 2. stopnia ciężkości (patrz punkt 4.4).



### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Częstsze przypadki zdarzeń hipoglikemicznych zgłoszono u pacjentów z pNET w porównaniu z pacjentami z MRCC i GIST. Jednak większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych nie została uznana za powiązane z leczeniem zastosowanym w badaniu (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia układu nerwowego*

W badaniach klinicznych sunitynibu oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu go do obrotu zgłoszono kilka przypadków ( $< 1\%$ ) wystąpienia drgawek i objawów radiologicznych zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS); niektóre z nich zakończyły się zgonem. Drgawki obserwowano zarówno u pacjentów z obecnymi, jak i nieobecnymi objawami radiologicznymi przerzutów do mózgu (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia serca*

W badaniach klinicznych zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) o  $\geq 20\%$  i poniżej dolnej granicy normy wystąpiło u około 2% pacjentów z GIST leczonych sunitynibem, u 4% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami i u 2% pacjentów z GIST otrzymujących placebo. Nie wydaje się, aby spadek LVEF był postępujący, gdyż wartości tego parametru często ulegały poprawie w miarę kontynuowania leczenia. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) wcześniej nieleczonym, wartości LVEF poniżej dolnej granicy normy wystąpiły u 27% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 15% pacjentów, którzy otrzymywali IFN- $\alpha$ . U dwóch pacjentów ( $< 1\%$ ) otrzymujących sunitynib rozpoznano przewlekłą niewydolność serca.

U pacjentów z GIST zdarzenia zakwalifikowane jako „niewydolność serca”, „zastoinowa niewydolność serca” lub „lewokomorowa niewydolność serca” wystąpiły u 1,2% pacjentów leczonych sunitynibem i 1% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu rejestracyjnym III fazy u pacjentów z GIST (N = 312) działania niepożądane ze strony układu krążenia zakończone zgonem wystąpiły u 1% pacjentów w każdej z grup (tj. w grupach otrzymujących sunitynib i placebo). W badaniu II fazy z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami u 0,9% pacjentów wystąpił związany z leczeniem zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, natomiast wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) dotychczas nieleczonych w badaniu III fazy, zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia zakończone zgonem wystąpiły u 0,6% pacjentów w grupie otrzymującej IFN- $\alpha$  i u 0% pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib. W badaniu III fazy dotyczącym pNET u jednego pacjenta (1%) otrzymującego sunitynib wystąpiła niewydolność serca zakończona zgonem związana z zastosowanym leczeniem.

### *Zaburzenia naczyniowe*

#### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze było bardzo częstym działaniem niepożądanym raportowanym w badaniach klinicznych. U około 2,7% pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze, zmniejszono dawkę sunitynibu lub tymczasowo wstrzymano jego podawanie. U żadnego z tych pacjentów sunitynibu nie odstawiono jednak całkowicie. Ciężkie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe  $> 200$  mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe  $> 110$  mm Hg) wystąpiło u 4,7% pacjentów z guzami litymi. Nadciśnienie tętnicze obserwowano u około 33,9% pacjentów otrzymujących sunitynib z powodu dotychczas nieleczzonego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) i u 3,6% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . Ciężkie nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 12% dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymujących sunitynib i u  $< 1\%$  pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . W badaniu III fazy dotyczącym pNET nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 26,5% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 4,9% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 10% pacjentów z pNET leczonych sunitynibem i u 3% pacjentów otrzymujących placebo.

### Incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Incydenty ŻChZZ związane z leczeniem wystąpiły u około 1,0% pacjentów z guzami litymi, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach klinicznych, w tym u pacjentów z GIST i RCC.

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z GIST incydenty ŻChZZ wystąpiły u 7 (3%) pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie wystąpiły u żadnego z pacjentów. U 5 z 7 pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich 3. stopnia, a u 2 pacjentów – 1. lub 2. stopnia. U 4 z 7 pacjentów przerwano leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów zakrzepicy żył głębokich.

Incydenty ŻChZZ wystąpiły u 13 (3%) pacjentów otrzymujących sunitynib w badaniu III fazy dotyczącym wcześniej nieleczzonego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) i u 4 (2%) pacjentów w 2 badaniach dotyczących raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) opornego na leczenie cytokinami. U 9 z tych pacjentów wystąpiła zatorowość płucna – u 1 pacjenta 2. stopnia, a u 8 pacjentów 4. stopnia. U 8 z tych pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich: 1 przypadek 1. stopnia, 2 przypadki 2. stopnia, 4 przypadki 3. stopnia i 1 przypadek 4. stopnia. U 1 pacjenta z zatorowością płucną w badaniu dotyczącym raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) opornego na leczenie cytokinami podawanie leku przerwano.

W grupie dotychczas nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC), którzy otrzymywali IFN- $\alpha$ , incydenty ŻChZZ wystąpiły u 6 (2%) pacjentów: u 1 (< 1%) pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich 3. stopnia, a u 5 (1%) pacjentów- zatorowość płucna 4. stopnia.

W badaniu III fazy dotyczącym pNET incydenty ŻChZZ zgłoszono u 1 (1,2%) pacjenta w grupie otrzymującej sunitynib i u 5 (6,1%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U dwóch spośród pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła zakrzepica żył głębokich, u jednego 2. stopnia, a u drugiego 3. stopnia.

W badaniach rejestracyjnych u pacjentów z GIST, MRCC i pNET nie zgłoszono żadnego przypadku zgonu. Przypadki zakończone zgonem wystąpiły natomiast w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Przypadki zatorowości płucnej wystąpiły u około 3,1% pacjentów z GIST i u około 1,2% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC), którzy otrzymywali sunitynib w badaniach III fazy. W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z pNET otrzymujących sunitynib nie stwierdzono żadnego przypadku zatorowości płucnej. Rzadkie przypadki zakończone zgonem wystąpiły natomiast w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Pacjenci, u których stwierdzono zatorowość płucną, w okresie poprzedzających 12 miesięcy zostali wykluczeni z badań klinicznych sunitynibu.

W grupie pacjentów, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach rejestracyjnych III fazy, zdarzenia płucne (tj. duszność, wysięk opłucnowy, zatorowość płucną lub obrzęk płuc) wystąpiły u około 17,8% pacjentów z GIST, u około 26,7% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) i u 12% pacjentów z pNET.

W grupie pacjentów z guzami litymi, w tym z GIST i MRCC, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach klinicznych, zdarzenia płucne wystąpiły u około 22,2% pacjentów.

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

U pacjentów z GIST lub z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) otrzymujących sunitynib zgłaszano niezbyt częste (< 1%) przypadki zapalenia trzustki. U pacjentów z pNET biorących udział w badaniu III fazy nie stwierdzono żadnego przypadku zapalenia trzustki związanego z zastosowanym leczeniem (patrz punkt 4.4).

Przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego zakończone zgonem wystąpiły u 0,98% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu III fazy dotyczącym leczenia GIST.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Zgłaszano przypadki dysfunkcji wątroby, które mogą obejmować nieprawidłowe wartości parametrów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Zgłaszano przypadki piodermii zgorzelinowej, która zazwyczaj ustępowała po odstawieniu sunitynibu (patrz również punkt 4.4).

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy, niekiedy z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek. Pacjentów z powikłaniami ze strony mięśni należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki tworzenia się przetok, czasem związane z martwicą guza nowotworowego lub regresją, w niektórych przypadkach zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy u pacjentów leczonych sunitynibem, przy czym większość z nich odnotowano u osób, u których stwierdzono znane czynniki ryzyka rozwoju ONJ, zwłaszcza takie jak przyjmowanie bisfosfonianów dożylnie i (lub) choroby stomatologiczne w wywiadzie wymagające przeprowadzenia inwazyjnych procedur dentystycznych (patrz również punkt 4.4).

#### *Badania diagnostyczne*

Dane z badań nieklinicznych (*in vitro* i *in vivo*), w których stosowano dawki większe niż zalecane u ludzi, wskazują, że sunitynib może hamować proces repolaryzacji błon komórkowych (skutkując np. wydłużeniem odstępu QT).

Wydłużenie odstępu QTc do ponad 500 ms wystąpiło u 0,5%, natomiast zmiany od wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms wystąpiły u 1,1% spośród 450 pacjentów z guzami litymi; zmiany obu powyższych parametrów są uznawane za potencjalnie istotne. Wykazano, że sunitynib w stężeniach w przybliżeniu dwukrotnie większych niż terapeutyczne wydłuża odstęp QTcF (odstęp QT skorygowany wg wzoru Fridericia).

Wydłużenie odstępu QTc oceniano w badaniu z udziałem 24 pacjentów w wieku od 20 do 87 lat z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi. Wyniki tego badania wykazały, że sunitynib miał wpływ na odstęp QTc [określany jako średnia zmiana skorygowana o placebo > 10 ms z górną granicą 90% przedziału ufności (CI) wynoszącą > 15 ms] przy stężeniu terapeutycznym (dzień 3.) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym oraz przy stężeniu większym od terapeutycznego (dzień 9.) z zastosowaniem obu metod korygowania według stanu początkowego. U żadnego pacjenta wartość QTc nie była > 500 ms. Pomimo zaobserwowanego wpływu na odstęp QTcF w dniu 3. w okresie 24 godzin po podaniu dawki (tj. przy oczekiwanym terapeutycznym stężeniu w osoczu po podaniu zalecanej dawki początkowej 50 mg) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym, znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

U żadnego z pacjentów populacji kwalifikującej się do oceny lub populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang., *intent-to-treat*, ITT) nie odnotowano wydłużenia odstępu QTc, który zostałby uznany za „ciężki” [tj. równy lub większy od stopnia 3. wg „Wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych” (, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0*, CTCAE)] na

podstawie serii kompleksowych badań EKG przeprowadzonych w punktach czasowych odpowiadających ekspozycji terapeutycznej lub większej niż terapeutyczna.

Przy stężeniach terapeutycznych w osoczu maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF (odstęp QT skorygowany wg wzoru Fridericia) od stanu wyjściowego wynosiła 9 ms (90% CI: 15,1 ms). Przy około dwukrotnie większych stężeniach terapeutycznych maksymalna zmiana odstępu QTcF w porównaniu ze stanem wyjściowym wyniosła 15,4 ms (90% CI: 22,4 ms). Po podaniu moksyfloksacyny (400 mg) jako kontroli dodatniej wykazano, że maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF wynosi 5,6 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc w stopniu ciężkości większym niż 2. (CTCAE, wersja 3.0) (patrz punkt 4.4).

#### Ocena długookresowego bezpieczeństwa u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC)

Długookresowe bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) analizowano w 9 zakończonych badaniach klinicznych w schematach leczenia pierwszego rzutu, oporności na bewacyzumab oraz oporności na cytokiny u 5739 pacjentów, z których 807 (14%) było leczonych przez okres od  $\geq 2$  lat do 6 lat. U 807 pacjentów, którzy otrzymywali sunitynib przez długi czas, większość działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem wystąpiła po raz pierwszy w okresie pierwszych 6–12 miesięcy, a następnie ich częstość występowania utrzymywała się na stałym poziomie lub zmniejszała się w miarę upływu czasu, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy, której częstość występowania stopniowo zwiększała się, a nowe przypadki pojawiały się w ciągu kolejnych 6 lat. Długotrwałe leczenie sunitynibem nie było powiązane z nowymi rodzajami działań niepożądanych związanych z leczeniem.

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa sunitynibu opracowano na podstawie badania I fazy ze zwiększeniem dawki, otwartego badania II fazy, jednoramiennego badania I/II fazy oraz publikacji, jak opisano to poniżej.

Badanie I fazy ze zwiększeniem dawki sunitynibu podawanego doustnie przeprowadzono z udziałem 35 pacjentów, w tym 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) i 5 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów pierwotnie rozpoznano guza mózgu. U wszystkich uczestników badania wystąpiły działania niepożądane; większość działań niepożądanych miała przebieg ciężki (stopień toksyczności  $\geq 3$ ), w tym kardi toksyczność. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: toksyczność żołądkowo-jelitowa, neutropenia, zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Ryzyko występowania kardiologicznych działań niepożądanych wydawało się być większe w grupie dzieci i młodzieży wcześniej leczonych antracyklinami lub radioterapią, której zasięg obejmował serce w porównaniu do grupy pacjentów, u których nie stosowano tego typu terapii. U tych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, którzy nie byli wcześniej leczeni antracyklinami ani radioterapią, której zasięg obejmował serce, ustalono maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *Maximum tolerated dose*, MTD) (patrz punkt 5.1).

Otwarte badanie II fazy przeprowadzono z udziałem 29 pacjentów, w tym 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat) i 2 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku 18 do 19 lat) z nawrotowym/progresywnym/opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) lub wyściółczakiem. W żadnej z grup nie wystąpiły działania niepożądane stopnia 5. Najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmniejszenie liczby neutrofili [u 6 (20,7%) pacjentów] i krwotok wewnątrzczaszkowy [u 3 (10,3%) pacjentów].

Jednoramienne badanie I/II fazy przeprowadzono z udziałem 6 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 13 do 16 lat) z zaawansowanym nieoperacyjnym GIST. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, głównie o nasileniu 1. lub 2. stopnia, były: biegunka, nudności,

zmniejszenie liczby krwinek białych, neutropenia i ból głowy, przy czym każde z nich wystąpiło u 3 (50,0%) pacjentów. U 4 z 6 pacjentów (66,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. lub 4. stopnia nasilenia (do zdarzeń o 3. stopniu nasilenia należały: hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość, przy czym każde z nich wystąpiło u 1 pacjenta oraz neutropenia 4. stopnia u 1 pacjenta. W badaniu tym nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych ani działań niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 5. Zarówno w badaniu klinicznym, jak i w publikacjach profil bezpieczeństwa był zgodny ze stwierdzonym już wcześniej profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie przedawkowania sunitynibu powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających. O ile istnieją wskazania, można uzyskać eliminację niewchłoniętej substancji czynnej poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Zgłaszano przypadki przedawkowania; niektóre z nich wiązały się z występowaniem działań niepożądanych pokrywających się ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania sunitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej,  
kod ATC: L01X E04

#### Mechanizm działania

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. *receptor tyrosine kinase*, RTK), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptorów VEGF (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu badano podczas leczenia pacjentów z GIST opornymi na imatynib (tj. pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia imatynibem lub po nim) lub nietolerujących imatynibu (tj. pacjentów, u których wystąpiły istotne objawy

toksyczności w trakcie leczenia imatynibem, które uniemożliwiły dalsze leczenie), leczenia pacjentów z MRCCi leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi pNET.

Skuteczność leczenia ustalano na podstawie czasu do wystąpienia progresji nowotworu (ang. *time to tumour progression*, TTP) oraz wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, na podstawie czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i wskaźników obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rates*, ORR) u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni i po niepowodzeniu leczenia cytokinami oraz na podstawie przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z pNET.

#### *Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego*

Wstępne otwarte, zakładające zwiększanie dawkowania badanie zostało przeprowadzone u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego po niepowodzeniu stosowania imatynibu (mediana maksymalnej dawki dobowej: 800 mg) ze względu na oporność lub nietolerancję leczenia. Do badania zakwalifikowano dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów, otrzymujących dawki według różnych schematów; 55 pacjentów otrzymywało dawkę 50 mg według zalecanego schematu leczenia: 4 tygodnie przyjmowania leku/2 tygodnie przerwy (schemat 4/2).

W niniejszym badaniu mediana TTP wynosiła 34,0 tygodnie (95% CI: 22,0–46,0).

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie fazy III sunitynibu, u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, którzy nie tolerowali leczenia imatynibem, lub u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia imatynibem (mediana maksymalnej dawki dobowej 800 mg). W badaniu tym 312 pacjentów w sposób randomizowany (w stosunku 2:1) przydzielono do grup otrzymujących odpowiednio sunitynib w dawce 50 mg lub placebo doustnie, raz na dobę, według schematu 4/2, do momentu wystąpienia progresji choroby lub wycofania z badania z innego powodu (207 pacjentów otrzymywało sunitynib, a 105 pacjentów otrzymywało placebo). Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu był TTP definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza. W chwili przeprowadzenia ustalonej z góry analizy okresowej, mediana TTP podczas stosowania sunitynibu wynosiła 28,9 tygodnia (95% CI: 21,3; 34,1) w ocenie badacza i 27,3 tygodnia (95% CI: 16,0; 32,1) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej i była istotnie statystycznie dłuższa niż TTP w przypadku stosowania placebo, w którym to wypadku wynosiła 5,1 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,1) w ocenie badacza i 6,4 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,0) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej. Różnica przeżywalności całkowitej (ang. *overall survival*, OS) była statystycznie większa na korzyść sunitynibu [współczynnik ryzyka (HR): 0,491 (95% CI: 0,290; 0,831)]; ryzyko zgonu było 2 razy większe u pacjentów w grupie otrzymującej placebo w porównaniu do grupy leczonej sunitynibem.

Zgodnie z zaleceniem Niezależnej Komisji Monitorującej Badanie (ang. *Data and Safety Monitoring Board*, DSMB), po uzyskaniu pozytywnych wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w analizie okresowej badanie zostało odślepione, i pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie sunitynibem w otwartej fazie badania.

Ogółem, w fazie otwartej badania sunitynib otrzymało 255 pacjentów, w tym 99 pacjentów, którzy pierwotnie otrzymywali placebo.

Analizy pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w fazie otwartej badania potwierdziły wyniki uzyskane w trakcie ustalonej z góry analizy okresowej, jak przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności w leczeniu pacjentów z GIST [populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT)]**

Leczenie w warunkach podwójnie ślepej próby <sup>a</sup>					
Punkt końcowy	Mediana (95% CI)		Współczynnik ryzyka		Leczenie w grupach skrzyżowanych z placebo <sup>b</sup>
	Sunitynib	Placebo	(95% CI)	p	
Pierwszorzędowy					
TTP (tygodnie)					
Analiza okresowa	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Analiza ostateczna	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Drugorzędowy					
PFS (tygodnie) <sup>c</sup>					
Analiza okresowa	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Analiza ostateczna	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>					
Analiza okresowa	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Analiza ostateczna	6,6 (3,8,10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (tygodnie) <sup>e</sup>					
Analiza okresowa	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Analiza ostateczna	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); ITT = populacja ITT (ang. *intent-to-treat*); NA = nie dotyczy; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS = czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTP = czas do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza (ang. *time-to-tumour progression*).

<sup>a</sup> Wyniki dotyczące leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby dotyczą populacji ITT i oparte są na wynikach centralnej oceny radiologicznej.

<sup>b</sup> Wyniki dotyczące skuteczności dla 99 pacjentów z grupy placebo, u których rozpoczęto leczenie sunitynibem po odślepieniu badania. W momencie zmiany z placebo na sunitynib ponownie wyznaczano wartości wyjściowe, a analizy skuteczności oparto na ocenie badaczy.

<sup>c</sup> Wartości PFS dla analizy okresowej uaktualniono po ponownym przeliczeniu danych oryginalnych.

<sup>d</sup> Wyniki dotyczące ORR podano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie z 95% CI.

<sup>e</sup> Mediana nieustalona z powodu braku wystarczającej ilości danych.

Mediana OS w populacji ITT wyniosła 72,7 tygodni u pacjentów otrzymujących sunitynib i 64,9 tygodni u pacjentów otrzymujących placebo (HR: 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129,  $p = 0,306$ ). W tej analizie grupa placebo obejmowała pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy w późniejszym czasie otrzymywali sunitynib w ramach otwartej fazy badania.

*Rak nerkowokomórkowy z przerzutami u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni*

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w porównaniu z IFN- $\alpha$  u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni. 750 pacjentów w sposób randomizowany w stosunku 1:1 przydzielono do dwóch grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio sunitynib w cyklach sześciotygodniowych obejmujących codzienne podawanie leku doustnie przez 4 tygodnie w dawce 50 mg, po czym następowały 2 tygodnie przerwy (schemat 4/2), albo IFN- $\alpha$  podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 3 miliony jednostek (MU) w pierwszym tygodniu, 6 MU w drugim tygodniu i 9 MU w trzecim tygodniu oraz w następnych tygodniach, w 3 dawkach podawanych co drugi dzień.

Mediana okresu leczenia wyniosła 11,1 miesiąca (zakres: 0,4–46,1) w przypadku leczenia sunitynibem i 4,1 miesiąca (zakres: 0,1–45,6) w przypadku leczenia IFN- $\alpha$ . Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 23,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i 6,9% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . Odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 20% w przypadku sunitynibu i 23% w przypadku IFN- $\alpha$ . Przerwy w leczeniu nastąpiły u 202 pacjentów (54%) przyjmujących sunitynib i 141 pacjentów (39%) przyjmujących IFN- $\alpha$ . Dawkowanie zmniejszono u 194 pacjentów (52%) leczonych sunitynibem i u 98 pacjentów (27%) leczonych IFN- $\alpha$ . Pacjenci byli leczeni do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wycofania z badania. Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS. W planowanej analizie okresowej z przebiegu badania stwierdzono istotną statystycznie przewagę sunitynibu nad IFN- $\alpha$ , w omawianym badaniu mediana PFS w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 47,3 tygodnia w porównaniu do 22,0 tygodnia w grupie leczonej IFN- $\alpha$ . HR wyniósł natomiast 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539,  $p < 0,001$ ). Inne punkty końcowe obejmowały ORR, OS i bezpieczeństwo. Podstawową ocenę radiologiczną przerwano po osiągnięciu podstawowego punktu końcowego. W ostatecznej analizie ORR w ocenie badaczy wynosił 46% (95% CI: 41%; 51%) w grupie pacjentów stosujących sunitynib i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Leczenie sunitynibem wiązało się z dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu do leczenia IFN- $\alpha$ . Mediana OS wyniosła 114,6 tygodnia w grupie pacjentów stosujących sunitynib (95% CI: 100,1; 142,9) i 94,9 tygodnia w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  (95% CI: 77,7; 117,0) z HR wynoszącym 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001;  $p = 0,0510$ ) według niestratyfikowanego testu logarytmicznego rang.

Ogólne wartości PFS i OS, stwierdzone w populacji ITT na podstawie oceny dokonanej przez centralną pracownię radiologiczną, podano w tabeli 3.

**Tabela 3. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia dotychczas nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) (populacja ITT)**

<b>Podsumowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby</b>	<b>Sunitynib (N = 375)</b>	<b>IFN-alpha (N = 375)</b>
Liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby ani zgonu [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Liczba pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby lub zgon [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)



PFS (tygodnie)		
Kwartył (95% CI)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN-α)	0,5268	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,4316; 0,6430)	
Wartość p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Podsumowanie danych dotyczących przeżycia całkowitego		
Liczba pacjentów, o których brak informacji o wystąpieniu zgonu [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Liczba pacjentów, u których nastąpił zgon [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (tygodnie)		
Kwartył (95% CI)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN-α)	0,8209	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,6730; 1,0013)	
Wartość p <sup>a</sup>	0,0510	

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); IFN- $\alpha$  = interferon alfa; ITT = populacja ITT (ang. *intent-to-treat*); N = liczba pacjentów; NA = nie dotyczy; OS = czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*);

<sup>a</sup> Dla dwustronnego testu log-rank.

#### *Rak nerkowokomórkowy z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytokinami*

Badanie II fazy sunitynibu przeprowadzono u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie cytokinami, tzn. interleukiną-2 lub IFN- $\alpha$ . Sześćdziesięciu trzech pacjentów otrzymało dawkę początkową 50 mg sunitynibu doustnie, raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następował dwutygodniowy okres przerwy, który kończył pełny cykl 6 tygodni (schemat 4/2). Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR ustalany na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

W omawianym badaniu wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynosił 36,5% (95% CI: 24,7–49,6%), a mediana TTP wynosiła 37,7 tygodnia (95% CI: 24,0; 46,4).

Przeprowadzono potwierdzające, otwarte, obejmujące jedną grupę pacjentów, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy byli oporni na uprzednio stosowane leczenie cytokinami. Stu sześciu (106) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 50 mg sunitynibu według schematu 4/2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności tego badania był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały TTP, okres utrzymywania się odpowiedzi (DR) i OS. W niniejszym badaniu wskaźnik ORR wynosił 35,8% (95% CI: 26,8; 47,5%). Mediany DR i OS nie zostały jeszcze osiągnięte.

### *Nowotwory neuroendokryjne trzustki*

W dodatkowym wieloośrodkowym badaniu otwartym II fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w dawce 50 mg na dobę w monoterapii w schemacie 4/2 u pacjentów z nieoperacyjnymi pNET. W kohorcie 66 pacjentów z wyspiakiem trzustki, odsetek odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy badania) wyniósł 17%.

U pacjentów z nieoperacyjnymi pNET przeprowadzono główne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym oceniano stosowanie sunitynibu w monoterapii. Pacjentów z udokumentowaną w ostatnich 12 miesiącach progresją choroby ocenianą wg kryteriów RECIST zrandomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (N = 86) lub do grupy placebo (N = 85).

Głównym celem badania było porównanie PFS u pacjentów otrzymujących sunitynib i pacjentów otrzymujących placebo. Inne punkty końcowe obejmowały OS, ORR, PRO oraz parametry bezpieczeństwa. Grupa otrzymująca sunitynib i grupa placebo były porównywalne pod względem charakterystyki demograficznej. Ponadto u 49% pacjentów otrzymujących sunitynib (wobec 52% pacjentów z grupy placebo) występowały nowotwory nieczynne hormonalnie, a u 92% pacjentów w obu badanych grupach stwierdzano przerzuty do wątroby.

W badaniu dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny.

Uprzedniemu leczeniu układowemu poddawanych było łącznie 66% pacjentów otrzymujących sunitynib i 72% pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto 24% pacjentów otrzymujących sunitynib i 22% pacjentów z grupy placebo otrzymywało w przeszłości analogi somatostatyny.

Stwierdzono klinicznie istotne wydłużenie ocenianego przez badacza PFS w przypadku sunitynibu w porównaniu z placebo. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie otrzymującej sunitynib i 5,5 miesiąca w grupie placebo [HR: 0,418 (95% CI: 0,263–0,662),  $p = 0,0001$ ]; podobne wyniki uzyskano, kiedy w celu ustalenia progresji choroby zastosowano pochodne oceny odpowiedzi na leczenie oparte na zastosowaniu kryteriów RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonywanych przez badaczy, co ilustruje Tabela 4. We wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na oceniane parametry wyjściowe, w tym liczbę rzutów uprzedniego leczenia układowego, stwierdzono HR na korzyść sunitynibu. Łącznie 29 pacjentów z grupy otrzymującej sunitynib i 24 z grupy placebo niepoddawanych było uprzednio żadnemu leczeniu układowemu; wśród tych pacjentów HR dla PFS wyniósł 0,365 (95% CI: 0,156–0,857),  $p = 0,0156$ . Podobnie wśród 57 pacjentów z grupy otrzymującej sunitynib (w tym 28 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 29 z dwoma lub większą liczbą rzutów leczenia układowego w przeszłości) oraz wśród 61 pacjentów z grupy placebo (w tym 25 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 36 z dwoma lub większą liczbą rzutów leczenia układowego w przeszłości) HR dla PFS wyniósł 0,456 (95% CI: 0,264–0,787),  $p = 0,0036$ .

Przeprowadzono analizę wrażliwości PFS w przypadkach, w których progresja choroby stwierdzana była na podstawie zgłaszanych przez badacza wyników pomiaru wielkości nowotworu, i w których dane wszystkich pacjentów ucinane z powodów innych niż przerwanie udziału w badaniu były traktowane jako zdarzenia PFS. Analiza umożliwiła konserwatywną ocenę działania leczniczego sunitynibu i dodatkowo wzmocniła analizę pierwotną, wykazując HR wynoszący 0,507 (95% CI: 0,350–0,733),  $p = 0,000193$ . Główne badanie dotyczące pNET przerwano zgodnie z zaleceniem niezależnej komisji ds. monitorowania leków, a ocenę głównego punktu końcowego oparto na ocenie badaczy - oba czynniki mogły wpłynąć na ocenę działania leczniczego.

W celu wykluczenia błędu systematycznego w dokonywanej przez badaczy ocenie PFS, przeprowadzono ocenę BICR wyników badań obrazowych, która potwierdziła oceny przeprowadzone przez badaczy, co ilustruje Tabela 4.

**Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pNET w badaniu III fazy**

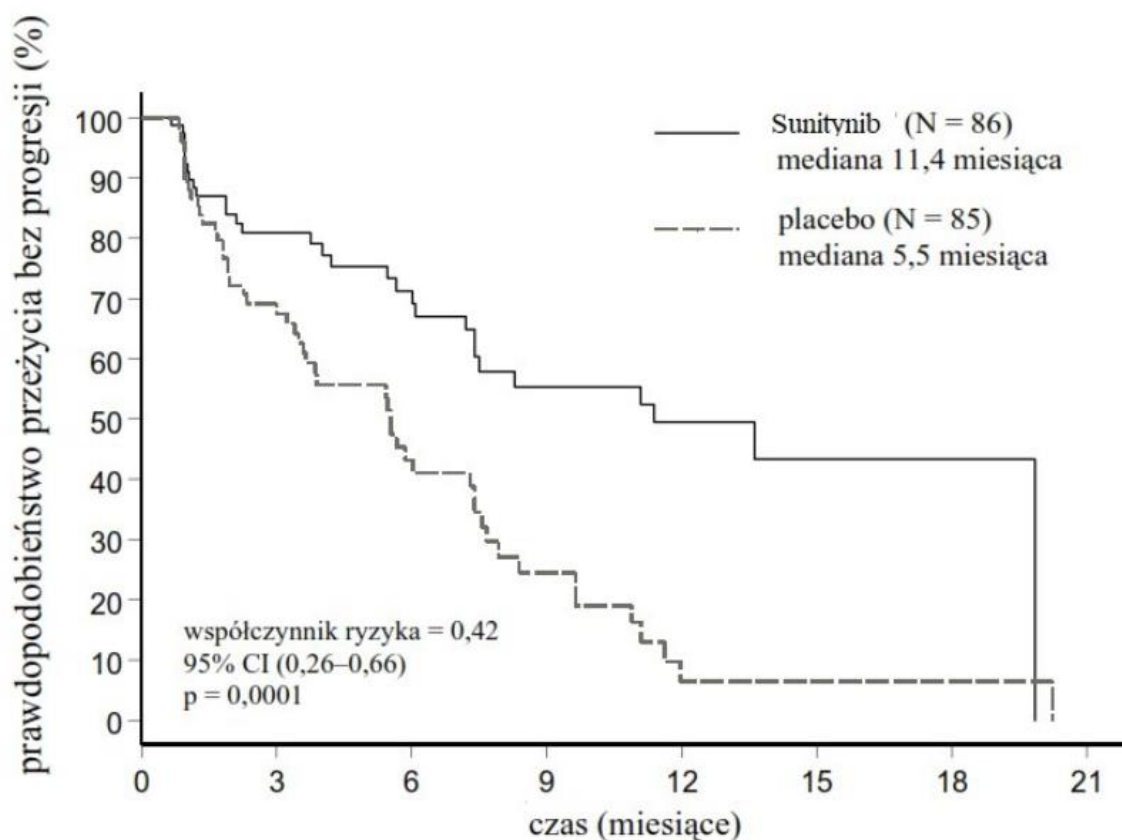
Parametr skuteczności	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie oceny badacza	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie pochodnej oceny odpowiedzi na leczenie opartej na zastosowaniu kryteriów RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonywanych przez badaczy	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie zaślepionej niezależnej centralnej oceny nowotworu	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Przeżycie całkowite [5 lat kontroli] [mediana, miesiące (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Odsetek obiektywnych odpowiedzi [%; (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); N = liczba pacjentów; NA = nie dotyczy ; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*); RECIST = kryteria oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*)

<sup>a</sup> Dwustronny test log- rank bez stratyfikacji

<sup>b</sup> Dokładny test Fishera

Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu III fazy dotyczącym pNET



Liczba pacjentów zagrożonych

Sunitinib	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki

Dane na temat OS nie były wystarczająco dojrzałe w momencie zamknięcia badania {20,6 miesiąca (95% CI: 20,6, NR [nie osiągnięto wartości]) w przypadku grupy sunitynibu, w porównaniu do NR (95% CI: 15,5, NR) dla grupy placebo, HR: 0,409 (95% CI: 0,187, 0,894), wartość p = 0,0204}. Odnotowano 9 zgonów w grupie leczonej sunitynibem i 21 w grupie placebo.

W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano i pacjentom, którzy otrzymywali placebo zaproponowano dostęp do sunitynibu w odrębnym, otwartym badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania. W wyniku przedwczesnego przerwania badania dane pozostałych pacjentów odkodowano, a pacjentom tym zaproponowano dostęp do sunitynibu w odrębnym, otwartym badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania. Łącznie 59 spośród 85 pacjentów (69,4%) z

grupy placebo przeszło do otwartego badania sunitynibu po wystąpieniu progresji choroby lub odkodowaniu podczas zamknięcia badania. OS obserwowane po 5 latach w przedłużonym badaniu wykazało HR wynoszący 0,730 (95% CI: 0,504, 1,057).

Ocena za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) wykazała, że ogólna globalna jakość życia związana ze stanem zdrowia oraz 5 domen funkcjonowania (fizyczna, ról społecznych, poznawcza, emocjonalna i społeczna) były utrzymane u pacjentów leczonych sunitynibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo przy ograniczonych, objawowych działaniach niepożądanych.

Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwarte IV fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z postępującą, zaawansowaną/przerzutową, wysoko zróżnicowaną i nieoperacyjną postacią pNET.

Sunitynib podawano doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły 106 pacjentom (61 pacjentom w kohorcie wcześniej nieleczonej i 45 pacjentom w kohorcie otrzymującej sunitynib jako leczenie kolejnego rzutu).

Mediana PFS oceniana przez badacza wynosiła 13,2 miesiąca zarówno w populacji ogólnej (95% CI: 10,9; 16,7) jak i w kohorcie wcześniej nieleczonej (95% CI: 7,4; 16,8).

#### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania sunitynibu u pacjentów pediatrycznych są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono badanie I fazy ze zwiększeniem dawki sunitynibu podawanego doustnie z udziałem 35 pacjentów, w tym 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) i 5 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów pierwotnie rozpoznano guza mózgu. Kardi toksyczność ograniczającą wielkość dawki zaobserwowano na pierwszym etapie badania, co wpłynęło na zmianę schematu badania w celu wykluczenia pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na terapie potencjalnie kardi toksyczne (w tym stosowanie antracyklin) lub radioterapię, której zasięg obejmował serce. Na drugim etapie badania, w którym uwzględniono pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu, jednakże bez czynników ryzyka wystąpienia kardi toksyczności, sunitynib był ogólnie tolerowany przez pacjentów i możliwy do kontrolowania klinicznie w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dobowo (MTD) według schematu 4/2. U żadnego z pacjentów nie osiągnięto całkowitej ani częściowej odpowiedzi. Stabilizację choroby zaobserwowano u 6 pacjentów (17%). W przypadku jednego pacjenta z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego przyjmującego dawkę 15 mg/m<sup>2</sup> pc. nie odnotowano korzyści z leczenia. Zaobserwowane działania niepożądane były na ogół podobne do działań niepożądanych występujących u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono też otwarte badanie II fazy z udziałem 29 pacjentów, w tym 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat) i 2 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku 18 do 19 lat) z HGG lub wyściółczakiem. Badanie to zostało zakończone w momencie planowanej analizy okresowej z powodu niemożności kontrolowania choroby. Mediana PFS w grupie pacjentów z HGG wyniosła 2,3 miesiąca, a w grupie pacjentów z wyściółczakiem 2,7 miesiąca. Mediana OS w grupie pacjentów z HGG wyniosła 5,1 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów z wyściółczakiem 12,3 miesiąca. Najczęstszymi (≥10%) zgłoszonymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u pacjentów w obu grupach łącznie były: obniżona liczba neutrofilów [u 6 pacjentów (20,7%)] oraz krwotok śródczaszkowy [u 3 pacjentów (10,3%)] (patrz punkt 4.8).

Dane pochodzące z badania I/II fazy dotyczącego doustnego stosowania sunitynibu u 6 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST w wieku od 13 do 16 lat, którzy otrzymywali sunitynib w schemacie 4/2 w dawkach od 15 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, oraz dostępne

opublikowane dane (pochodzące od 20 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży lub młodych osób dorosłych z GIST) wykazały, że leczenie sunitynibem spowodowało stabilizację choroby u 18 z 26 (69,2%) pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia imatynibem lub jego nietolerancję (16 pacjentów z chorobą stabilną z 21) albo pacjentów *de novo* lub po zabiegu operacyjnym (2 pacjentów z chorobą stabilną z 5). W badaniu fazy 1/2 obserwowano stabilizację choroby u 3 z 6 pacjentów oraz progresję choroby również u 3 z 6 pacjentów (1 pacjent otrzymał leczenie neoadiuwantowe oraz 1 pacjent otrzymał leczenie uzupełniające [adiuwantowe] imatinibem). W omawianym badaniu I/II fazy u 4 z 6 pacjentów (66,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia (zdarzenia o 3. stopniu nasilenia: hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość, przy czym każde z nich wystąpiło u 1 pacjenta oraz neutropenia o 4. stopniu nasilenia – u 1 pacjenta. Ponadto w publikacjach raportowano następujące działania niepożądane 3. stopnia nasilenia związane z lekiem, które wystąpiły u 5 pacjentów: zmęczenie (2), zaburzenia żołądkowo-jelitowe łącznie z biegunką (2), zaburzenia hematologiczne łącznie z anemią (2), zapalenie pęcherzyka żółciowego (1), nadczynność tarczycy (1), zapalenie błony śluzowej (1).

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji (PK) oraz analizę farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD) w zakresie ekstrapolacji farmakokinetyki oraz głównych punktów końcowych wymaganych do oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży z GIST (w wieku od 6 do 17 lat). Analiza została oparta na danych zebranych od dorosłych pacjentów z GIST lub guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi. Na podstawie analiz modelowania nie wydaje się, aby młody wiek pacjentów oraz drobniejsza budowa ciała wpływały negatywnie na reakcje organizmu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ekspozycji na sunitynib w osoczu. Nie stwierdzono, aby na stosunek korzyści do ryzyka sunitynibu negatywnie wpływały młody wiek lub drobniejsza budowa ciała pacjentów. Na ten stosunek głównie wpływa ekspozycja na ten lek w osoczu.

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sunitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkowokomórkowego lub raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i nowotworu rabdoidalnego nerki) (patrz punkt 4.2).

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sunitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych żołądka, jelit i trzustki (z wyłączeniem nerwiaka płodowego, neuroanglioblastoma i guza chromochłonnego nadnerczy) (patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne sunitynibu oceniono w badaniach obejmujących 135 zdrowych ochotników i 266 pacjentów z guzami litymi. Właściwości farmakokinetyczne były podobne we wszystkich badanych populacjach pacjentów z guzami litymi i u zdrowych ochotników.

W zakresie dawkowania od 25 do 100 mg pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) i  $C_{max}$  zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Podczas kilkakrotnego podania w ciągu doby sunitynib ulega kumulacji, przy czym jego stężenie zwiększa się 3–4-krotnie, a stężenie jego podstawowego czynnego metabolitu zwiększa się 7–10-krotnie. Stężenie sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu w stanie równowagi zostaje osiągnięte w ciągu od 10 do 14 dni. Do 14. dnia łączne stężenie osoczowe sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu wynosi 62,9–101 ng/ml, co jest docelowym stężeniem przewidywanym na podstawie danych z badań przedklinicznych jako stężenie hamujące fosforylację receptorów *in vitro*, prowadzącym do zatrzymania i (lub) zmniejszenia wzrostu guzów *in vivo*. Podstawowy czynny metabolit odpowiada za 23% do 37% całkowitej ekspozycji na lek. Nie obserwuje się istotnych zmian farmakokinetyki sunitynibu lub jego podstawowego czynnego metabolitu podczas kilkakrotnego podawania leku w ciągu doby, lub w trakcie powtarzanych cykliw badanych schematów dawkowania.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym sunitynibu  $C_{\max}$  stwierdza się na ogół po upływie 6–12 godzin ( $t_{\max}$  - czas od podania do osiągnięcia stężenia maksymalnego).

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną sunitynibu.

### Dystrybucja

W badaniach *in vitro* stopień wiązania się sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu z ludzkimi białkami osocza wynosił odpowiednio 95% i 90% niezależnie od stężenia. Pozorna objętość dystrybucji ( $V_d$ ) w przypadku sunitynibu była znaczna – 2230 l, co wskazuje na penetrację leku do tkanek.

### Interakcje metaboliczne

Obliczone *in vitro* wartości stałej  $K_i$  dla wszystkich badanych izoenzymów cytochromu P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 i CYP4A9/11) wskazują na to, że sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit prawdopodobnie nie przyspieszają w stopniu istotnym klinicznie metabolizmu substancji czynnych metabolizowanych przez te enzymy.

### Metabolizm

Sunitynib jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, izoformę CYP, która katalizuje reakcję powstawania głównego czynnego metabolitu dezetylosunitynibu podlegającego dalszemu metabolizmowi katalizowanemu przez ten sam izoenzym.

Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A4, ponieważ stężenie sunitynibu w osoczu może ulec zmianie (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Eliminacja

Substancja czynna jest wydalana głównie z kałem (61%), natomiast przez nerki ulega wydaleniu 16% podanej dawki w postaci niezmienionej i metabolitów. Sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit były głównymi związkami wykrywanymi w osoczu, moczu i kale, odpowiadając odpowiednio za 91,5%, 86,4% i 73,8% radioaktywności w zebranych próbkach. Pozostałe metabolity zostały zidentyfikowane w moczu i w kale, jednak na ogół nie były wykrywane w osoczu. Całkowity klirens leku po podaniu doustnym ( $CL/F$ ) wynosił 34–62 l/h. Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom okres półtrwania sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu dietylowego wynosił odpowiednio około 40–60 godzin i 80–110 godzin.

### Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami BCRP

W warunkach *in vitro* sunitynib jest substratem BCRP (białka oporności raka piersi), zaliczanego do transporterów czynnie usuwających substraty poza komórkę. W badaniu A6181038 równoczesne podawanie z gefitynibem, który jest inhibitorem BCRP, nie wpływało w sposób klinicznie istotny na wartości  $C_{\max}$  i AUC sunitynibu ani łącznie sunitynibu i jego metabolitu (patrz punkt 4.5). Było to badanie wieloośrodkowe, otwarte, I/II fazy, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji, ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki oraz aktywności przeciwnowotworowej sunitynibu w skojarzeniu z gefitynibem u pacjentów z MRCC. Jako drugorzędowy punkt końcowy badania oceniano parametry farmakokinetyczne gefitynibu (podawanego w dawce dobowej 250 mg) i sunitynibu [podawanego w dawce dobowej 37,5 mg w kohorcie nr 1 ( $n = 4$ ) i 50 mg w kohorcie nr 2 ( $n = 7$ ) w schemacie 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy] w okresach jednoczesnego podawania. Zmiany wartości parametrów farmakokinetycznych sunitynibu nie były klinicznie istotne ani nie wskazywały na występowanie jakichkolwiek interakcji międzylekowych, jednak ze względu nastosunkowo małą liczbę uczestników badania ( $N = 7 + 4$ ) i umiarkowaną do dużej zmienność osobniczą w zakresie parametrów farmakokinetycznych uzyskane w tym badaniu wyniki dotyczące farmakokinetycznych interakcji międzylekowych należy interpretować z ostrożnością.

## Szczególne populacje

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Sunitynib i jego główny metabolit są metabolizowane przede wszystkim przez wątrobę. Całkowity wpływ na organizm sunitynibu podanego w pojedynczej dawce był podobny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Childa-Pugh) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C według klasyfikacji Childa-Pugh).

Z badań u pacjentów z nowotworami wykluczono pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą o ponad 2,5 x górną granicę normy, lub o ponad 5,0 x górną granicę normy, gdy zwiększenie to wiązało się z przerzutami do wątroby.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Populacyjne analizy farmakokinetyki wykazały, że klirens pozorny sunitynibu (CL/F) nie jest uzależniony od klirensu kreatyniny (CL<sub>kr</sub>) w ocenianym zakresie stężeń (42–347 ml/min). Ekspozycja ogólnoustrojowa po pojedynczej dawce sunitynibu była podobna u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>kr</sub> < 30 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CL<sub>kr</sub> > 80 ml/min). Mimo, iż sunitynib i jego główny metabolit nie były eliminowane przez hemodializę u pacjentów z ESRD, całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa była mniejsza o 47% dla sunitynibu i 31% dla głównego metabolitu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

### *Masa ciała, sprawność fizyczna*

Analiza danych demograficznych pod kątem farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej w zależności od masy ciała i sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

### *Płeć*

Dostępne dane wskazują, że kobiety mogą mieć o około 30% mniejszy pozorny klirens (CL/F) sunitynibu w porównaniu do mężczyzn: różnica ta nie wymaga jednak dostosowywania dawki początkowej.

### *Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 4.2). Analizy farmakokinetyki populacji zbiorczych danych zebranych od dorosłych pacjentów z GIST i guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi zostały zakończone. Przeprowadzono analizy krokowego modelowania zmiennych kowariancji (ang. *stepwise covariate modelling analyses*) w celu oceny wpływu wieku oraz rozmiaru ciała (całkowitej masy ciała lub powierzchni ciała), jak również innych zmiennych kowariancji na istotne parametry farmakokinetyczne dla sunitynibu oraz jego czynnego metabolitu. Spośród analizowanych zmiennych związanych z wiekiem i rozmiarem ciała, wiek znacząco wpływał na pozorny klirens sunitynibu (zależność: im młodszy wiek pacjenta pediatrycznego, tym mniejszy pozorny klirens). W podobny sposób powierzchnia ciała znacząco wpływała na pozorny klirens czynnego metabolitu (zależność: im mniejsza powierzchnia ciała, tym mniejszy pozorny klirens).

Ponadto na podstawie zintegrowanej populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych zbiorczych uzyskanych z 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 11 lat i od 12 do 17 lat (2 badania kliniczne przeprowadzone z udziałem dzieci i młodzieży z guzami litymi i 1 badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z GIST) wyjściowe pole powierzchni ciała (BSA, od ang. *body surface area*) stanowiło istotną współzmienną, która wpływała na pozorny klirens sunitynibu i jego czynnego metabolitu. Opierając się na niniejszej analizie, przewiduje się, że po podaniu dawki około 20 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (zakres BSA: 1,10–1,87 m<sup>2</sup>) u dzieci i młodzieży uzyska się porównywalną ekspozycję na sunitynib i jego czynny metabolit w osoczu, jak u dorosłych pacjentów z



GIST leczonych dawką 50 mg na dobę według schematu 4/2 (AUC 1233 ng\*h/ml) W badaniach pediatrycznych, dawka początkowa sunitynibu wynosiła 15 mg/m<sup>2</sup> pc. (bazując na MTD ustalonej w badaniu fazy I z eskalacją dawki, patrz punkt 5.1), która u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST została zwiększona do 22,5 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. (tak aby nie przekroczyć dawki całkowitej wynoszącej 50 mg/dobę) bazując na indywidualnym bezpieczeństwie/tolerancji pacjenta. Co więcej, zgodnie z opublikowanymi danymi literaturowymi u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST, obliczona dawka początkowa, która mieściła się w zakresie od 16,6 mg/m<sup>2</sup> pc. do 36 mg/m<sup>2</sup> pc., uległa zwiększeniu do 40,4 mg/m<sup>2</sup> pc. (nie przekraczając dawki całkowitej wynoszącej 50 mg na dobę).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp stwierdzono, że podstawowymi narządami, na które wpływa lek, są: przewód pokarmowy (nudności i biegunki u małp), nadnercza (przekrwienie kory i (lub) krwotoki u szczurów i małp, z martwicą i następującym po niej włóknieniem u szczurów), układ limfatyczny i krwiotwórczy (zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego i zanik tkanki limfoidalnej grasicy, śledziony i węzłów chłonnych), zewnątrzwydzielnicza część trzustki (degranulacja komórek pęcherzykowych z martwicą pojedynczych komórek), ślinianki (przerost gronek), stawy (zgrubienie płytki wzrostu), macica (zanik) i jajniki (zmniejszony wzrost pęcherzyków). Wszystkie wyniki uzyskano przy istotnych klinicznie poziomach stężenia osocznego sunitynibu. Dodatkowe działania obserwowane w innych badaniach obejmowały: wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie LVEF, zanik kanalików jądrowych, rozrost komórek mezangium w nerkach, krwotok z przewodu pokarmowego i do jamy ustnej, i przerost komórek płata przedniego przysadki. Uważa się, że zmiany w obrębie macicy (zanik błony śluzowej) i płytki wzrostowej kości (zgrubienie nasad kostnych lub dysplazja chrząstki) są związane z działaniem farmakologicznym sunitynibu. Większość z tych zmian była odwracalna po upływie od 2 do 6 tygodni od zakończenia leczenia.

#### Genotoksyczność

Potencjalne działanie genotoksyczne sunitynibu oceniano zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Sunitynib nie wykazywał właściwości mutagennych w badaniach na bakteriach z zastosowaniem aktywacji metabolicznej przez wątrobę szczura. Sunitynib nie indukował strukturalnych aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej *in vitro*. Obserwowano poliploidię (liczbowe aberracje chromosomalne) w ludzkich limfocytach krwi obwodowej *in vitro*, zarówno w przypadku zastosowania aktywacji metabolicznej, jak i bez niej. Sunitynib nie wykazywał działania klastogennego w szczurzym szpiku kostnym *in vivo*. Nie oceniano jego podstawowego czynnego metabolitu pod kątem potencjalnej genotoksyczności.

#### Działanie rakotwórcze

W trwającym 1 miesiąc badaniu określającym zakres wielkości dawek podawanych doustnie (0, 10, 25, 75 lub 200 mg/kg mc. na dobę) w sposób ciągły u myszy transgenicznych rasH2, rak i rozrost gruczołów Brunner'a w dwunastnicy obserwowano przy największej badanej dawce (200 mg/kg mc. na dobę). Trwające 6 miesięcy badanie rakotwórczości, po codziennym podaniu doustnym (0, 8, 25, 75 [zmniejszone do 50] mg/kg mc. na dobę), przeprowadzono na myszach transgenicznych rasH2. Podczas stosowania dawek  $\geq 25$  mg/kg mc. na dobę po 1 miesiącu lub 6 miesiącach leczenia (ekspozycja  $\geq 7,3$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową) obserwowano przypadki raka żołądka i dwunastnicy, zwiększoną częstość występowania złośliwego śródbłoniaka krwionośnego w tle i (lub) hiperplazji błony śluzowej żołądka. W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u szczurów (0, 0,33, 1 lub 3 mg/kg mc./dobę), podawanie sunitynibu w 28-dniowych cyklach, po których następowała 7-dniowa przerwa, powodowało zwiększenie odsetka guzów chromochłonnych i rozrostu rdzenia nadnerczy u samców szczurów po podaniu 3 mg/kg mc. na dobę przez  $> 1$  rok (ekspozycja  $\geq 7,8$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Rak gruczołów Brunner'a w dwunastnicy wystąpił po dawce  $\geq 1$  mg/kg mc. na dobę u samic szczurów i po dawce 3 mg/kg mc. na dobę u samców szczurów, a rozrost komórek błony śluzowej był jednoznaczny w gruczołach żołądka po

dawce 3 mg/kg mc. na dobę u samców szczurów, co stanowiło odpowiednio  $\geq 0,9$ , 7, 8 i 7,8 razy większą ekspozycję niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową. Nie ustalono znaczenia dla ludzi obserwowanych u mysz transgenicznych rasH2 i szczurów nowotworów w badaniach nad rakotwórczością sunitynibu.

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach toksycznego wpływu na rozród szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność samców lub samic. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach i małpach obserwowano oddziaływanie leku na płodność samic w postaci atrezji pęcherzyków, zwyrodnienia ciałek żółtych, zmian błony śluzowej macicy oraz zmniejszenia masy macicy i jajników przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji układowej. U szczurów obserwowano wpływ leku na płodność samców w postaci zaniku kanalików jąder, zmniejszenia liczby plemników w najądrzach i zmniejszenia ilości koloidu w obrębie gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych przy poziomach ekspozycji osoczowej 25 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi.

U szczurów śmiertelność zarodków i płodów przejawiała się istotnym zmniejszeniem liczby żywych płodów, zwiększoną liczbą resorpcji, wzrostem utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i całkowitą utratą miotów u 8 z 28 samic ciężarnych przy poziomach stężenia leku w osoczu 5,5 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. U królików redukcja masy macicy samic ciężarnych i liczby żywych płodów była związana ze zwiększeniem liczby resorpcji, wzrostem liczby utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i całkowitą utratą miotów u 4 z 6 samic ciężarnych przy poziomach stężenia leku w osoczu 3 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. Stosowanie sunitynibu u szczurów w okresie organogenezy w dawce  $\geq 5$  mg/kg mc. na dobę prowadziło do zmian rozwojowych, polegających na zwiększonej częstotliwości występowania wad rozwojowych szkieletu płodu, charakteryzujących się przede wszystkim opóźnieniem kostnienia kręgów piersiowych i (lub) lędźwiowych i obserwowanych przy poziomach stężenia leku w osoczu 5,5 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. U królików wpływ leku na rozwój polegał na zwiększeniu częstotliwości występowania rozszczepu wargi przy poziomach stężenia leku w osoczu w przybliżeniu odpowiadających poziomom obserwowanym w warunkach klinicznych u ludzi oraz rozszczepu wargi i rozszczepu podniebienia przy poziomach stężenia leku w osoczu 2,7 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi.

Sunitynib (0,3, 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. na dobę) był oceniany w prenatalnym i postnatalnym badaniu rozwoju potomstwa u ciężarnych szczurów. Przyrost masy ciała matki był zmniejszony podczas ciąży i laktacji po dawce  $\geq 1$  mg/kg mc. na dobę, ale nie obserwowano toksycznego wpływu na rozród do dawki 3 mg/kg mc. na dobę (szacowana ekspozycja  $\geq 2,3$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Zmniejszenie masy ciała potomstwa obserwowano w okresie przed odstawieniem od piersi i po odstawieniu od piersi po dawce 3 mg/kg mc. na dobę. Nie obserwowano toksycznego wpływu na rozród po dawce 1 mg/kg mc. na dobę (przybliżona ekspozycja  $\geq 0,9$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kroscarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka kapsułki*

Klertis 12,5 mg, kapsułki, twarde  
Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Klertis 25 mg, kapsułki, twarde

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Klertis 50 mg, kapsułki, twarde

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 kapsułek w blistrze z folii PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku lub 30 kapsułek w butelce HDPE z zakrętką z PP, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt  
Węgry

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12,5 mg Pozwolenie nr

25 mg Pozwolenie nr

50 mg Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klertis, 12,5 mg, kapsułki, twarde

Klertis, 25 mg, kapsułki, twarde

Klertis, 50 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Klertis, 12,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 12,5 mg sunitynibu.

Klertis, 25 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 25 mg sunitynibu.

Klertis, 50 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera sunitynibu cyklamianian, w ilości odpowiadającej 50 mg sunitynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Klertis, 12,5 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “3”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym, intensywnie żółtym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 15,9 mm.

Klertis, 25 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “2”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i zielonym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 18 mm.

Klertis, 50 mg kapsułki, twarde

Twarda, żelatynowa kapsułka samozamykająca się typu Coni-Snap, bez oznaczeń, rozmiar “0”, z nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym, średnio pomarańczowym korpusem, wypełniona granulkami w kolorze pomarańczowym. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal stromal tumour, GIST*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatinibem ze względu na oporność lub nietolerancję.

#### Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. *Metastatic renal cell carcinoma, MRCC*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.

#### Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. *Pancreatic neuroendocrine tumours, pNET*)

Produkt leczniczy Klertis jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Klertis powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

#### Dawkowanie

W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu Klertis wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

W przypadku pNET zalecana dawka produktu Klertis wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

#### Dostosowanie dawki

##### *Bezpieczeństwo i tolerancja*

W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

##### *Inhibitory i (lub) induktory CYP3A4*

Należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, może być konieczne zwiększanie dawki sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) z jednoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.

Należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawek sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, z jednoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.

Należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

### Szczególne populacje

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Klertis u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u której zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib, nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD) poddawanych hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zmniejszenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować, że w trakcie stosowania sunitynibu może dojść do odbarwienia włosów lub skóry. Do innych możliwych objawów dermatologicznych należą suchość, zgrubienie lub pękanie skóry, pęcherze lub wysypka na powierzchni dłoni i na podeszwach stóp.

Powyższe reakcje nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Zgłaszano przypadki wystąpienia piodermii zgorzelinowej, której objawy zazwyczaj ustępowały po przerwaniu leczenia sunitynibem. Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym przypadki rumienia wielopostaciowego (ang. *erythema multiforme*, EM), przypadki przypominające zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), niektóre prowadzące do zgonu. Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS, TEN lub EM (np. postępująca wysypka skórna często występująca z pęcherzami lub zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej), należy przerwać leczenie sunitynibem. Jeżeli potwierdzi się diagnoza SJS lub TEN, nie wolno wznowiać leczenia. W niektórych przypadkach podejrzenia EM, pacjenci tolerowali ponowne wprowadzenie sunitynibu w mniejszej dawce po ustąpieniu reakcji skórnej; niektórzy z tych pacjentów byli również jednocześnie leczeni kortykosteroidami lub lekami przeciwhistaminowymi (patrz punkt 4.8).

#### Krwotoki i krwawienie z guza

Zdarzenia krwotoczne, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu, zgłaszane w badaniach klinicznych z sunitynibem oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmowały krwotoki z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych oraz mózgu (patrz punkt 4.8).

Rutynowa ocena zdarzeń krwotocznych powinna obejmować pełną morfologię krwi oraz badanie fizykalne.

Krwotok z nosa był najczęściej występującym krwotocznym działaniem niepożądanym, obserwowanym u około połowy pacjentów z guzami litymi, u których wystąpiły powikłania krwotoczne. Niektóre z tych krwotoków z nosa były ciężkie, ale bardzo rzadko prowadziły do zgonu. Zgłaszano przypadki krwotoku z guza, czasami związane z martwicą nowotworu; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Krwotoki z guza nowotworowego mogą występować nagle, a w przypadku guzów płuc mogą mieć postać ciężkiego, zagrażającego życiu krwiopłucia lub krwotoku płucnego. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z MRCC, GIST i rakiem płuc leczonych sunitynibem, zgłaszano przypadki krwotoku płucnego; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Klertis nie jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem płuc.

Pacjenci otrzymujący równocześnie produkty przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, acenokumarol) mogą być poddawani okresowym kontrolom obejmującym wykonanie morfologii krwi (z oznaczeniem liczby płytek krwi), badanie czynników krzepnięcia [czas protrombinowy (PT) i (lub) wskaźnik INR] oraz badaniu przedmiotowemu.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego były biegunka, nudności i (lub) wymioty, ból brzucha, niestrawność oraz zapalenie jamy ustnej i (lub) ból w jamie ustnej; zgłaszano również przypadki zapalenia przełyku (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia tego typu działań niepożądanych zastosowane leczenie wspomagające może obejmować stosowanie leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy.

U pacjentów z nowotworami w jamie brzusznej, u których zastosowano sunitynib zgłaszano ciężkie, czasem prowadzące do zgonu powikłania ze strony przewodu pokarmowego, w tym perforacje.



### Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego powiązane ze stosowaniem sunitynibu, w tym ciężkie nadciśnienie (ciśnienie skurczowe > 200 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe 110 mmHg). Należy badać pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i odpowiednio ich kontrolować. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, którego nie udaje się kontrolować farmakologicznie, zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego. Można je ponownie podjąć po uzyskaniu skutecznej kontroli nadciśnienia (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia hematologiczne

Zgłaszano zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofili i płytek krwi powiązane ze stosowaniem sunitynibu (patrz punkt 4.8). Powyższe zdarzenia nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Żaden z tych epizodów w badaniach III fazy nie był śmiertelny, ale w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano rzadkie przypadki epizodów hematologicznych o skutkach śmiertelnych, w tym krwotoki związane z małopłytkowością i zakażenia w przebiegu neutropenii.

Obserwowano przypadki niedokrwistości, które występowały zarówno na początku jak i w trakcie leczenia sunitynibem.

U pacjentów, u których stosuje się sunitynib, należy oznaczyć morfologię krwi na początku każdego cyklu leczenia (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, kardiomiopatię, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej dolnej granicy normy, zapalenie mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zawał mięśnia sercowego, z czego niektóre przypadki były zakończone zgonem. Dane te wskazują na to, że sunitynib zwiększa ryzyko rozwoju kardiomiopatii. U leczonych pacjentów nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii wywołanej przez sunitynib poza wpływem samego produktu. U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub, u których takie zdarzenia wystąpiły w przeszłości, sunitynib należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.8).

Ze wszystkich badań klinicznych nad sunitynibem wykluczono pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy przed podaniem produktu miały miejsce incydenty związane z układem krążenia, takie jak zawał mięśnia sercowego (w tym ciężka i (lub) niestabilna dławica piersiowa), przeszczep pomostujący tętnicy wieńcowej i (lub) tętnicy obwodowej, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przejściowy napad niedokrwienności, bądź też zator tętnicy płucnej. Nie wiadomo, czy pacjenci z wymienionymi schorzeniami współistniejącymi mogą być narażeni na większe ryzyko rozwoju dysfunkcji lewej komory związanej z sunitynibem.

Lekarz powinien rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści ze stosowania sunitynibu. Pacjentów, a w szczególności pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka i (lub) chorobą wieńcową w wywiadzie, należy uważnie monitorować pod kątem występowania ewentualnych klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania sunitynibu. Należy również rozważyć wykonywanie oznaczeń LVEF na początku terapii i okresowo w trakcie leczenia sunitynibem. U pacjentów, u których nie występują kardiologiczne czynniki ryzyka należy rozważyć wykonanie wyjściowej oceny frakcji wyrzutowej.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca zaleca się przerwanie stosowania sunitynibu. U pacjentów bez klinicznych objawów zastoinowej niewydolności serca, ale z frakcją wyrzutową <50% i >20% poniżej wartości wyjściowej należy przerwać stosowanie sunitynibu i (lub) zmniejszyć dawkę.

### Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT oraz *torsade de pointes* obserwowano u pacjentów otrzymujących sunitynib. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu, w tym typu *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania sunitynibu u pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki przeciwaritmiczne lub leki mogące powodować wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów z istotnymi chorobami serca w wywiadzie, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Należy ograniczyć jednoczesne podawanie sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, które mogą powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

### Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów, którzy przyjmowali sunitynib, zgłaszano związane z leczeniem epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej (patrz punkt 4.8). W ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zatoru tętnicy płucnej zakończone zgonem.

### Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, czasem prowadzących do zgonu. Najczęstszymi z takich zdarzeń były: udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny i zawał mózgu. Do czynników ryzyka związanych z tętniczymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, poza chorobą nowotworową i wiekiem  $\geq 65$  lat, należały: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie.

### Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Kleris należy starannie rozważyć ryzyko tych działań niepożądanych u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze lub tętniak w wywiadzie.

### Mikroangiopatia zakrzepowa

W przypadku wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości, zmęczenia, objawów neurologicznych o charakterze zmiennym, zaburzeń czynności nerek oraz gorączki należy rozważyć możliwość wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego, czasami prowadzących do niewydolności nerek lub zgonu. U pacjentów, u których rozwinęła się mikroangiopatia zakrzepowa, należy przerwać terapię sunitynibem i szybko rozpocząć odpowiednie leczenie. Po zaprzestaniu leczenia obserwowano ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia czynności tarczycy

Zaleca się wstępne badania laboratoryjne czynności tarczycy u wszystkich pacjentów. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub nadczynnością tarczycy w wywiadzie powinni być leczeni w sposób standardowy przed włączeniem leczenia sunitynibem. W trakcie leczenia sunitynibem należy kontrolować regularnie co 3 miesiące czynność tarczycy. Ponadto, pacjenci w czasie leczenia powinni być starannie obserwowani, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności tarczycy. U pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia czynności tarczycy konieczne jest wykonywanie badań laboratoryjnych czynności tarczycy zgodnie z klinicznymi wskazaniem. Pacjenci, u których rozwinęła się zaburzenia czynności tarczycy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi standardami.

Zarówno we wczesnym, jak i późniejszym okresie leczenia sunitynibem opisywano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

### Zapalenie trzustki

U pacjentów z różnymi guzami litymi otrzymujących sunitynib, obserwowano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy. Wzrost aktywności lipazy był przemijający i na ogół nie towarzyszyły mu objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych ze strony trzustki, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić właściwe leczenie wspomagające.

### Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki hepatotoksyczności. Przypadki niewydolności wątroby, z których część zakończyła się zgonem, opisywano u < 1% pacjentów z nowotworami litymi leczonych sunitynibem. Należy kontrolować parametry czynnościowe wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] i asparaginianowej [AspAT] oraz stężenie bilirubiny) przed rozpoczęciem leczenia, podczas każdego cyklu leczenia oraz w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności wątroby należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące (patrz punkt 4.8).

### Czynność nerek

Obserwowano przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolności nerek i (lub) ostrej niewydolności nerek, które w niektórych przypadkach kończyły się zgonem (patrz punkt 4.8).

Do czynników ryzyka związanych z zaburzeniami czynności nerek i (lub) niewydolnością nerek u pacjentów otrzymujących sunitynib, poza rakiem nerkowokomórkowym, należały: podeszły wiek, cukrzyca, współistniejące zaburzenia czynności nerek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, sepsa, odwodnienie i (lub) hipowolemia oraz rhabdomyoliza.

Bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim białkomoczem nie zostało odpowiednio zbadane.

Opisywano przypadki białkomoczu oraz rzadkie przypadki zespołu nerczycowego. Zaleca się przeprowadzenie badania moczu na początku leczenia oraz monitorowanie pacjentów w kierunku wystąpienia lub nasilenia białkomoczu. U pacjentów z zespołem nerczycowym należy przerwać stosowanie sunitynibu.

### Przetoka

W przypadku tworzenia się przetok, leczenie sunitynibem powinno zostać przerwane. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących kontynuacji stosowania sunitynibu u pacjentów z przetokami (patrz punkt 4.8).

### Nieprawidłowy proces gojenia się ran

Podczas leczenia sunitynibem opisywano przypadki nieprawidłowego procesu gojenia się ran. Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ stosowania sunitynibu na gojenie się ran. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się, jako środek ostrożności, czasowe przerwanie leczenia sunitynibem. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące właściwego momentu ponownego włączenia sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych. W związku z tym, decyzja o ponownym rozpoczęciu stosowania sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych powinna być podejmowana w oparciu o kliniczną ocenę rekonwalescencji po zabiegu.

### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy (ang. ONJ, Osteonecrosis of the Jaw) u pacjentów leczonych sunitynibem. Większość z nich odnotowano u osób przyjmujących wcześniej lub jednocześnie

dożylnie bisfosfoniany, u których ONJ stanowi rozpoznane zagrożenie. Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania sunitynibu i dożylnie bisfosfonianów.

Inwazyjne procedury dentystyczne są także znanym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ. Przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wdrożyć odpowiednie działania zapobiegawcze. U pacjentów przyjmujących wcześniej lub stosujących obecnie bisfosfoniany dożylnie, w miarę możliwości należy unikać inwazyjnych procedur dentystycznych (patrz punkt 4.8).

#### Nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego spowodowanego nadwrażliwością, stosowanie sunitynibu powinno zostać przerwane, a pacjenci powinni zostać objęci standardową opieką medyczną (patrz punkt 4.8).

#### Napady drgawkowe

W badaniach klinicznych sunitynibu oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu go do obrotu zgłaszano występowanie drgawek. U pacjentów z drgawkami i objawami podmiotowymi i (lub) przedmiotowymi wskazującymi na obecność zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii ( ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), takimi jak nadciśnienie, ból głowy, zmniejszona czujność, zmiany psychiczne i utrata wzroku, w tym ślepota korowa, należy kontrolować występujące zaburzenia poprzez zastosowanie właściwego leczenia, w tym farmakologicznej kontroli nadciśnienia. Zaleca się tymczasowe przerwanie stosowania sunitynibu. Po ustąpieniu objawów lekarz prowadzący może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Zespół ostrego rozpadu guza

W badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych sunitynibem rzadko obserwowano przypadki zespołu ostrego rozpadu guza; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Czynniki ryzyka zespołu ostrego rozpadu guza obejmują dużą wielkość guza, przewlekłą niewydolność nerek w wywiadzie, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć leczenie w razie wystąpienia wskazań klinicznych, oraz rozważyć zastosowanie nawodnienia pacjenta jako profilaktyki.

#### Zakażenia

Zgłaszano ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, w tym niektóre zakończone zgonem. Zgłaszano nieliczne przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać stosowanie sunitynibu i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Hipoglikemia

Podczas leczenia sunitynibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku objawowej hipoglikemii należy tymczasowo przerwać podawanie sunitynibu. U pacjentów z cukrzycą należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi w celu oceny, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to oznacza produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu“.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie sunitynibu w osoczu

#### *Wpływ inhibitorów CYP3A4*

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało u zdrowych ochotników wzrost wartości maksymalnej sumy stężenia sunitynibu i jego głównego metabolitu ( $C_{\max}$ ) o 49% i pola powierzchni pod krzywą zależności sumy stężenia sunitynibu i jego głównego metabolitu we krwi od czasu ( $AUC_{0-\infty}$ ) o 51%.

Podawanie sunitynibu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawirem, itrakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, sokiem grejpfrutowym) może wiązać się ze zwiększeniem stężenia sunitynibu.

Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z inhibitorami CYP3A4 lub należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji (patrz punkt 4.2).

#### *Wpływ inhibitorów białka oporności raka piersi (, ang. breast cancer resistance protein, BCRP)*

Dane kliniczne dotyczące interakcji między sunitynibem a inhibitorami BCRP są ograniczone, więc nie można wykluczyć możliwości występowania interakcji między sunitynibem a innymi inhibitorami BCRP (patrz punkt 5.2).

### Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie sunitynibu w osoczu

#### *Wpływ induktorów CYP3A4*

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało u zdrowych ochotników redukcję wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  kompleksu [sunitynib + podstawowy metabolit] odpowiednio o 23% i 46%.

Podawanie sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. deksametazonem, fenytoiną, karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitem lub ziołami zawierającymi ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) może prowadzić do zmniejszenia stężenia sunitynibu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4, bądź też należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu leczniczego, o minimalnym działaniu indukującym CYP3A4 lub bez takiego działania. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność stopniowego zwiększania dawek sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji (patrz punkt 4.2).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej oraz odradzić zajście w ciążę podczas leczenia sunitynibem.

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sunitynibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ leku na zdolność do rozrodu, objawiający się m.in. wadami wrodzonymi płodów (patrz punkt 5.3). Sunitynibu nie należy stosować w czasie ciąży lub u kobiet, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej z wyjątkiem przypadku, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Jeżeli sunitynib zostanie zastosowany w czasie ciąży, lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia sunitynibem, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

### Karmienie piersią

Sunitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy sunitynib lub jego główny czynny metabolit przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na to, że substancje czynne często przenikają do mleka ludzkiego i ze względu na możliwe występowanie ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania sunitynibu.

### Płodność

Dane niekliniczne wskazują, że leczenie sunitynibem może wywierać niekorzystny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn (patrz punkt 5.3)

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Klertis wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia zawrotów głowy w trakcie leczenia sunitynibem.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane inne niż wymienione w punkcie 4.4 powyżej lub w punkcie 4.8 poniżej, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, niewydolność nadnerecz, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w danych zbiorczych obejmujących 7115 pacjentów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCICTCAE). Włączono również działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych po dopuszczeniu produktu leczniczego zawierającego sunitynib do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zakażenia wirusowe <sup>a</sup> Zakażenia układu oddechowego <sup>b, *</sup> Ropień <sup>c, *</sup> Zakażenia grzybicze <sup>d</sup> Zakażenia dróg moczowych Zakażenia skóry <sup>e</sup> Posocznica <sup>f, *</sup>	Martwicze zapalenie powięzi* Zakażenia Bakteryjne <sup>g</sup>		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość Leukopenia	Limfopenia	Pancytopenia	Mikroangiopatia zakrzepowa <sup>h, *</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy	Zapalenie tarczycy	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zmniejszenie łaknienia <sup>i</sup>	Odwodnienie Hipoglikemia		Zespół ostrego rozpadu guza <sup>*</sup>	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsenna	Depresja			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia smaku <sup>j</sup>	Neuropatia obwodowa Parestezje Niedoczulica Przeculica	Krwotok mózgowy* Udar mózgu* Przemijający napad niedokrwienny	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii <sup>k, *</sup>	
<b>Zaburzenia oka</b>		Obrzęk tkanek oczodołu Obrzęk powiek Zwiększone łzawienie			

<b>Zaburzenia serca</b>		Niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>k,*</sup> Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>l</sup>	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego <sup>m,*</sup> Niewydolność serca <sup>*</sup> Kardiomiopatia <sup>*</sup> Wysięk osierdziowy Wydłużenie odstępu QT w EKG	Niewydolność lewokomorowa <sup>*</sup> Zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich Uderzenia gorąca Nagłe zaczerwienienie twarzy	Krwotok z guza <sup>*</sup>		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy <sup>*</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Duszność Krwotok z nosa Kaszel	Zator tętnicy płucnej <sup>*</sup> Wysięk opłucnowy <sup>*</sup> Krwioplucie Duszność wysiłkowa Ból jamy ustnej i gardła <sup>n</sup> Niedrożność nosa Suchość błon śluzowych nosa	Krwotok płucny <sup>*</sup> Niewydolność oddechowa <sup>*</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej <sup>o</sup> Ból brzucha <sup>p</sup> Wymioty Biegunka Niestrawność Nudności Zaparcia	Choroba refluksowa przełyku Dysfagia Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>*</sup> Zapalenie przełyku <sup>*</sup> Wzdęcie brzucha Dyskomfort w nadbrzuszu Krwotok z odbytu Krwawienie z dziąseł Owrzodzenie	Perforacja przewodu pokarmowego <sup>q,*</sup> Zapalenie trzustki Przetoka odbytu Zapalenie jelita grubego <sup>r</sup>		



		jamy ustnej Ból odbytu Zapalenie warg Guzy krwawnicze Ból języka Ból w jamie ustnej Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Dyskomfort w jamie ustnej Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Niewydolność wątroby* Zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>s,*</sup> Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Przebarwienia skóry <sup>t</sup> Zespół erytrodyzeste zj i dłoniowopodesz wowej Wysypka <sup>u</sup> Zmiany koloru włosów Suchość skóry	Złuszczenie skóry Reakcje skórne <sup>v</sup> Egzema Pęcherze Rumień Łysienie Trądzik Świąd Hiperpigmenta cja skóry Zmiany skórne Rogowacenie skóry Zapalenie skóry Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej <sup>w</sup>		Rumień wielopostac iowy* Zespół Stevensa- Johnsona* Piodermia zgorzelino wa Martwica Toksyczno- rozpływna naskórka*	
<b>Zaburzenia Mięśniowo- szkieletowe i tkanki łąicznej</b>	Ból w kończynach Bóle stawowe Ból pleców	Bóle mięśniowo- szkieletowe Kurcze mięśni Bóle mięśniowe Osłabienie	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy Przetoka*	Rabdomioli za* Miopatia	

		mięśni			
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Niewydolność nerek* Ostra niewydolność nerek* Zmiana barwy moczu Białkomocz	Krwotok z dróg moczowych	Zespół nerczycowy	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zapalenie błon śluzowych Zmęczenie <sup>x</sup> Obrzęk <sup>y</sup> Gorączka	Ból w klatce piersiowej Ból Zespół Rzekomogrypowy Dreszcze	Nieprawidłowy proces gojenia się ran		
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności lipazy Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zwiększona aktywność amylazy <sup>z</sup> Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze Zwiększone	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi		

		stężenie kwasu moczowego we krwi			
--	--	----------------------------------	--	--	--

\* W tym przypadki zgonów

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

<sup>a</sup> Zakażenie górnych dróg oddechowych i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

<sup>b</sup> Zapalenie oskrzeli, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i zapalenie dróg oddechowych

<sup>c</sup> Ropień, ropień w obrębie kończyny, ropień odbytu, ropień dziąsłowy, ropień wątroby, ropień trzustki, ropień

krocza, ropień okolic odbytu i odbytnicy, ropień odbytniczy, ropień podskórny i ropień zęba

<sup>d</sup> Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej

<sup>e</sup> Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry

<sup>f</sup> Posocznica i wstrząs septyczny

<sup>g</sup> Ropień w jamie brzusznej, posocznica z punktem wyjścia w jamie brzusznej, zapalenie uchyłka i zapalenie kości i szpiku

<sup>h</sup> Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa oraz zespół hemolityczno-mocznicowy

<sup>i</sup> Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

<sup>j</sup> Dysgeuzja, ageuzja i zaburzenia smaku

<sup>k</sup> Ostry zespół wieńcowy, dusznica bolesna, dusznica niestabilna, zamknięcie tętnicy wieńcowej oraz niedokrwienie mięśnia sercowego

<sup>l</sup> Zmniejszenie i (lub) nieprawidłowość frakcji wyrzutowej

<sup>m</sup> Ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego oraz bezobjawowy zawał mięśnia sercowego

<sup>n</sup> Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani

<sup>o</sup> Zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej

<sup>p</sup> Ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu

<sup>q</sup> Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelita

<sup>r</sup> Zapalenie jelita grubego i niedokrwienne zapalenie jelita grubego

<sup>s</sup> Zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie pęcherzyka żółciowego niekamiczne

<sup>t</sup> Zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji

<sup>u</sup> Łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka

<sup>v</sup> Reakcje skórne i zaburzenia skórne

<sup>w</sup> Zaburzenia i odbarwienie płytki paznokciowej

<sup>x</sup> Zmęczenie i astenia

<sup>y</sup> Obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy

<sup>z</sup> Zwiększona aktywność amylazy

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Zgłaszano przypadki ciężkiego zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w tym przypadki prowadzące do zgonu. Zgłaszano przypadki nekrotycznego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu (patrz również punkt 4.4).

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów 3. i 4. stopnia ciężkości stwierdzono, odpowiednio u 10% i 1,7% pacjentów z GIST w badaniu III fazy, u 16% i 1,6% pacjentów z MRCC w badaniu III fazy i u 13% i 2,4% pacjentów z pNET w badaniu III fazy. Zmniejszenie liczby płytek krwi 3. i 4. stopnia ciężkości obserwowano odpowiednio u 3,7% i 0,4% pacjentów z GIST w badaniu III fazy, u 8,2% i 1,1% pacjentów z MRCC w badaniu III fazy i u 3,7% i 1,2% pacjentów z pNET w badaniu III fazy (patrz punkt 4.4).

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym GIST krwawienia zgłoszono u 18% pacjentów otrzymujących sunitynib i 17% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) - krwawienia występowały u 39% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 11% pacjentów otrzymujących interferon alfa (IFN- $\alpha$ ). Krwawienia stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 17 (4,5%) pacjentów otrzymujących sunitynib i 5 (1,7%) pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . W grupie pacjentów otrzymujących sunitynib w leczeniu MRCC opornego na leczenie cytokinami krwawienia wystąpiły u 26%. W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym leczenia pNET krwawienia (z wyjątkiem krwawienia z nosa) obserwowano u 21,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 9,85% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych krwotoki z guza nowotworowego występowały u około 2% pacjentów z GIST.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia hormonalne*

W 2 badaniach z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami, u 7 pacjentów (4%) otrzymujących sunitynib wystąpiła niedoczynność tarczycy jako działanie niepożądane leku. W badaniu z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) wcześniej nieleczonych, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 61 pacjentów (16%) w grupie otrzymującej sunitynib i u 3 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej IFN- $\alpha$ .

Ponadto u 4 pacjentów (2%) z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami stwierdzono podwyższenie stężenia tyreotropiny (TSH, ang. thyroid-stimulating hormone). Ogółem u 7% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (ang. MRCC) stwierdzono kliniczne lub laboratoryjne objawy niedoczynności tarczycy rozwijającej się w trakcie leczenia. Nabytą niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6,2% pacjentów z GIST otrzymujących sunitynib i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu III fazy dotyczącym leczenia pNET niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6 pacjentów (7,2%) otrzymujących sunitynib i u 1 pacjenta (1,2%) otrzymującego placebo.

Czynność tarczycy monitorowano w 2 prospektywnych badaniach z udziałem pacjentek z nowotworem piersi. Sunitynib nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu nowotworów piersi. W pierwszym badaniu niedoczynność tarczycy zgłoszono u 15 (13,6%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 3 (2,9%) pacjentek poddanych standardowym schematom leczenia. Podwyższone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 1 (0,9%) pacjentki otrzymującej sunitynib, a w grupie pacjentek poddanych standardowym schematom leczenia nie wystąpiło u żadnej z nich. Nadczynność tarczycy nie wystąpiła u żadnej z pacjentek otrzymujących sunitynib, wystąpiła natomiast u 1 (1,0%) pacjentki poddanej standardowemu schematowi leczenia. W drugim badaniu niedoczynność tarczycy wystąpiła łącznie u 31 (13%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących kapecytabinę. Podwyższone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 12 (5,0%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Nadczynność tarczycy wystąpiła u 4 (1,7%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiła u żadnej z nich. Obniżone stężenie TSH we krwi wystąpiło u 3 (1,3%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Podwyższone stężenie T4 we krwi wystąpiło u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących sunitynib oraz u 1 (0,4%) pacjentki otrzymującej kapecytabinę. Podwyższone stężenie T3 we krwi wystąpiło u 1 (0,8%) pacjentki otrzymującej sunitynib, natomiast w grupie pacjentek otrzymujących kapecytabinę nie wystąpiło u żadnej z nich. Wszystkie zgłoszone zdarzenia związane z czynnością tarczycy były 1. lub 2. stopnia ciężkości (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Częstsze przypadki zdarzeń hipoglikemicznych zgłoszono u pacjentów z pNET w porównaniu z pacjentami z MRCC i GIST. Jednak większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych nie została uznana za powiązane z leczeniem zastosowanym w badaniu (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia układu nerwowego*

W badaniach klinicznych sunitynibu oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu go do obrotu zgłoszono kilka przypadków ( $< 1\%$ ) wystąpienia drgawek i objawów radiologicznych zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS); niektóre z nich zakończyły się zgonem. Drgawki obserwowano zarówno u pacjentów z obecnymi, jak i nieobecnymi objawami radiologicznymi przerzutów do mózgu (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia serca*

W badaniach klinicznych zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) o  $\geq 20\%$  i poniżej dolnej granicy normy wystąpiło u około 2% pacjentów z GIST leczonych sunitynibem, u 4% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami i u 2% pacjentów z GIST otrzymujących placebo. Nie wydaje się, aby spadek LVEF był postępujący, gdyż wartości tego parametru często ulegały poprawie w miarę kontynuowania leczenia. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) wcześniej nieleczonym, wartości LVEF poniżej dolnej granicy normy wystąpiły u 27% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 15% pacjentów, którzy otrzymywali IFN- $\alpha$ . U dwóch pacjentów ( $< 1\%$ ) otrzymujących sunitynib rozpoznano przewlekłą niewydolność serca.

U pacjentów z GIST zdarzenia zakwalifikowane jako „niewydolność serca”, „zastoinowa niewydolność serca” lub „lewokomorowa niewydolność serca” wystąpiły u 1,2% pacjentów leczonych sunitynibem i 1% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu rejestracyjnym III fazy u pacjentów z GIST (N = 312) działania niepożądane ze strony układu krążenia zakończone zgonem wystąpiły u 1% pacjentów w każdej z grup (tj. w grupach otrzymujących sunitynib i placebo). W badaniu II fazy z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) opornym na leczenie cytokinami u 0,9% pacjentów wystąpił związany z leczeniem zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, natomiast wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) dotychczas nieleczonych w badaniu III fazy, zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia zakończone zgonem wystąpiły u 0,6% pacjentów w grupie otrzymującej IFN- $\alpha$  i u 0% pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib. W badaniu III fazy dotyczącym pNET u jednego pacjenta (1%) otrzymującego sunitynib wystąpiła niewydolność serca zakończona zgonem związana z zastosowanym leczeniem.

### *Zaburzenia naczyniowe*

#### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze było bardzo częstym działaniem niepożądanym raportowanym w badaniach klinicznych. U około 2,7% pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze, zmniejszono dawkę sunitynibu lub tymczasowo wstrzymano jego podawanie. U żadnego z tych pacjentów sunitynibu nie odstawiono jednak całkowicie. Ciężkie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe  $> 200$  mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe  $> 110$  mm Hg) wystąpiło u 4,7% pacjentów z guzami litymi. Nadciśnienie tętnicze obserwowano u około 33,9% pacjentów otrzymujących sunitynib z powodu dotychczas nieleczzonego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) i u 3,6% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . Ciężkie nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 12% dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymujących sunitynib i u  $< 1\%$  pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . W badaniu III fazy dotyczącym pNET nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 26,5% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 4,9% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 10% pacjentów z pNET leczonych sunitynibem i u 3% pacjentów otrzymujących placebo.

### Incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Incydenty ŻChZZ związane z leczeniem wystąpiły u około 1,0% pacjentów z guzami litymi, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach klinicznych, w tym u pacjentów z GIST i RCC.

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z GIST incydenty ŻChZZ wystąpiły u 7 (3%) pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie wystąpiły u żadnego z pacjentów. U 5 z 7 pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich 3. stopnia, a u 2 pacjentów – 1. lub 2. stopnia. U 4 z 7 pacjentów przerwano leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów zakrzepicy żył głębokich.

Incydenty ŻChZZ wystąpiły u 13 (3%) pacjentów otrzymujących sunitynib w badaniu III fazy dotyczącym wcześniej nieleczzonego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) i u 4 (2%) pacjentów w 2 badaniach dotyczących raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) opornego na leczenie cytokinami. U 9 z tych pacjentów wystąpiła zatorowość płucna – u 1 pacjenta 2. stopnia, a u 8 pacjentów 4. stopnia. U 8 z tych pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich: 1 przypadek 1. stopnia, 2 przypadki 2. stopnia, 4 przypadki 3. stopnia i 1 przypadek 4. stopnia. U 1 pacjenta z zatorowością płucną w badaniu dotyczącym raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) opornego na leczenie cytokinami podawanie leku przerwano.

W grupie dotychczas nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC), którzy otrzymywali IFN- $\alpha$ , incydenty ŻChZZ wystąpiły u 6 (2%) pacjentów: u 1 (< 1%) pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich 3. stopnia, a u 5 (1%) pacjentów- zatorowość płucna 4. stopnia.

W badaniu III fazy dotyczącym pNET incydenty ŻChZZ zgłoszono u 1 (1,2%) pacjenta w grupie otrzymującej sunitynib i u 5 (6,1%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U dwóch spośród pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła zakrzepica żył głębokich, u jednego 2. stopnia, a u drugiego 3. stopnia.

W badaniach rejestracyjnych u pacjentów z GIST, MRCC i pNET nie zgłoszono żadnego przypadku zgonu. Przypadki zakończone zgonem wystąpiły natomiast w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Przypadki zatorowości płucnej wystąpiły u około 3,1% pacjentów z GIST i u około 1,2% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC), którzy otrzymywali sunitynib w badaniach III fazy. W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z pNET otrzymujących sunitynib nie stwierdzono żadnego przypadku zatorowości płucnej. Rzadkie przypadki zakończone zgonem wystąpiły natomiast w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Pacjenci, u których stwierdzono zatorowość płucną, w okresie poprzedzających 12 miesięcy zostali wykluczeni z badań klinicznych sunitynibu.

W grupie pacjentów, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach rejestracyjnych III fazy, zdarzenia płucne (tj. duszność, wysięk opłucnowy, zatorowość płucną lub obrzęk płuc) wystąpiły u około 17,8% pacjentów z GIST, u około 26,7% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) i u 12% pacjentów z pNET.

W grupie pacjentów z guzami litymi, w tym z GIST i MRCC, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach klinicznych, zdarzenia płucne wystąpiły u około 22,2% pacjentów.

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

U pacjentów z GIST lub z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) otrzymujących sunitynib zgłaszano niezbyt częste (< 1%) przypadki zapalenia trzustki. U pacjentów z pNET biorących udział w badaniu III fazy nie stwierdzono żadnego przypadku zapalenia trzustki związanego z zastosowanym leczeniem (patrz punkt 4.4).

Przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego zakończone zgonem wystąpiły u 0,98% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu III fazy dotyczącym leczenia GIST.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Zgłaszano przypadki dysfunkcji wątroby, które mogą obejmować nieprawidłowe wartości parametrów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Zgłaszano przypadki piodermii zgorzelinowej, która zazwyczaj ustępowała po odstawieniu sunitynibu (patrz również punkt 4.4).

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy, niekiedy z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek. Pacjentów z powikłaniami ze strony mięśni należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki tworzenia się przetok, czasem związane z martwicą guza nowotworowego lub regresją, w niektórych przypadkach zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy u pacjentów leczonych sunitynibem, przy czym większość z nich odnotowano u osób, u których stwierdzono znane czynniki ryzyka rozwoju ONJ, zwłaszcza takie jak przyjmowanie bisfosfonianów dożylnie i (lub) choroby stomatologiczne w wywiadzie wymagające przeprowadzenia inwazyjnych procedur dentystycznych (patrz również punkt 4.4).

#### *Badania diagnostyczne*

Dane z badań nieklinicznych (*in vitro* i *in vivo*), w których stosowano dawki większe niż zalecane u ludzi, wskazują, że sunitynib może hamować proces repolaryzacji błon komórkowych (skutkując np. wydłużeniem odstępu QT).

Wydłużenie odstępu QTc do ponad 500 ms wystąpiło u 0,5%, natomiast zmiany od wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms wystąpiły u 1,1% spośród 450 pacjentów z guzami litymi; zmiany obu powyższych parametrów są uznawane za potencjalnie istotne. Wykazano, że sunitynib w stężeniach w przybliżeniu dwukrotnie większych niż terapeutyczne wydłuża odstęp QTcF (odstęp QT skorygowany wg wzoru Fridericia).

Wydłużenie odstępu QTc oceniano w badaniu z udziałem 24 pacjentów w wieku od 20 do 87 lat z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi. Wyniki tego badania wykazały, że sunitynib miał wpływ na odstęp QTc [określany jako średnia zmiana skorygowana o placebo > 10 ms z górną granicą 90% przedziału ufności (CI) wynoszącą > 15 ms] przy stężeniu terapeutycznym (dzień 3.) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym oraz przy stężeniu większym od terapeutycznego (dzień 9.) z zastosowaniem obu metod korygowania według stanu początkowego. U żadnego pacjenta wartość QTc nie była > 500 ms. Pomimo zaobserwowanego wpływu na odstęp QTcF w dniu 3. w okresie 24 godzin po podaniu dawki (tj. przy oczekiwanym terapeutycznym stężeniu w osoczu po podaniu zalecanej dawki początkowej 50 mg) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym, znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

U żadnego z pacjentów populacji kwalifikującej się do oceny lub populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang., *intent-to-treat*, ITT) nie odnotowano wydłużenia odstępu QTc, który zostałby uznany za „ciężki” [tj. równy lub większy od stopnia 3. wg „Wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych” (, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0*, CTCAE)] na

podstawie serii kompleksowych badań EKG przeprowadzonych w punktach czasowych odpowiadających ekspozycji terapeutycznej lub większej niż terapeutyczna.

Przy stężeniach terapeutycznych w osoczu maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF (odstęp QT skorygowany wg wzoru Fridericia) od stanu wyjściowego wynosiła 9 ms (90% CI: 15,1 ms). Przy około dwukrotnie większych stężeniach terapeutycznych maksymalna zmiana odstępu QTcF w porównaniu ze stanem wyjściowym wyniosła 15,4 ms (90% CI: 22,4 ms). Po podaniu moksyfloksacyny (400 mg) jako kontroli dodatniej wykazano, że maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF wynosi 5,6 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc w stopniu ciężkości większym niż 2. (CTCAE, wersja 3.0) (patrz punkt 4.4).

#### Ocena długookresowego bezpieczeństwa u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC)

Długookresowe bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) analizowano w 9 zakończonych badaniach klinicznych w schematach leczenia pierwszego rzutu, oporności na bewacyzumab oraz oporności na cytokiny u 5739 pacjentów, z których 807 (14%) było leczonych przez okres od  $\geq 2$  lat do 6 lat. U 807 pacjentów, którzy otrzymywali sunitynib przez długi czas, większość działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem wystąpiła po raz pierwszy w okresie pierwszych 6–12 miesięcy, a następnie ich częstość występowania utrzymywała się na stałym poziomie lub zmniejszała się w miarę upływu czasu, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy, której częstość występowania stopniowo zwiększała się, a nowe przypadki pojawiały się w ciągu kolejnych 6 lat. Długotrwałe leczenie sunitynibem nie było powiązane z nowymi rodzajami działań niepożądanych związanych z leczeniem.

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa sunitynibu opracowano na podstawie badania I fazy ze zwiększeniem dawki, otwartego badania II fazy, jednoramiennego badania I/II fazy oraz publikacji, jak opisano to poniżej.

Badanie I fazy ze zwiększeniem dawki sunitynibu podawanego doustnie przeprowadzono z udziałem 35 pacjentów, w tym 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) i 5 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów pierwotnie rozpoznano guza mózgu. U wszystkich uczestników badania wystąpiły działania niepożądane; większość działań niepożądanych miała przebieg ciężki (stopień toksyczności  $\geq 3$ ), w tym kardi toksyczność. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: toksyczność żołądkowo-jelitowa, neutropenia, zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Ryzyko występowania kardiologicznych działań niepożądanych wydawało się być większe w grupie dzieci i młodzieży wcześniej leczonych antracyklinami lub radioterapią, której zasięg obejmował serce w porównaniu do grupy pacjentów, u których nie stosowano tego typu terapii. U tych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, którzy nie byli wcześniej leczeni antracyklinami ani radioterapią, której zasięg obejmował serce, ustalono maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *Maximum tolerated dose*, MTD) (patrz punkt 5.1).

Otwarte badanie II fazy przeprowadzono z udziałem 29 pacjentów, w tym 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat) i 2 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku 18 do 19 lat) z nawrotowym/progresywnym/opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) lub wyściółczakiem. W żadnej z grup nie wystąpiły działania niepożądane stopnia 5. Najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmniejszenie liczby neutrofili [u 6 (20,7%) pacjentów] i krwotok wewnętrzny [u 3 (10,3%) pacjentów].

Jednoramienne badanie I/II fazy przeprowadzono z udziałem 6 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 13 do 16 lat) z zaawansowanym nieoperacyjnym GIST. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, głównie o nasileniu 1. lub 2. stopnia, były: biegunka, nudności,



zmniejszenie liczby krwinek białych, neutropenia i ból głowy, przy czym każde z nich wystąpiło u 3 (50,0%) pacjentów. U 4 z 6 pacjentów (66,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. lub 4. stopnia nasilenia (do zdarzeń o 3. stopniu nasilenia należały: hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość, przy czym każde z nich wystąpiło u 1 pacjenta oraz neutropenia 4. stopnia u 1 pacjenta. W badaniu tym nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych ani działań niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 5. Zarówno w badaniu klinicznym, jak i w publikacjach profil bezpieczeństwa był zgodny ze stwierdzonym już wcześniej profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie przedawkowania sunitynibu powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających. O ile istnieją wskazania, można uzyskać eliminację niewchłoniętej substancji czynnej poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Zgłaszano przypadki przedawkowania; niektóre z nich wiązały się z występowaniem działań niepożądanych pokrywających się ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania sunitynibu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej,  
kod ATC: L01X E04

#### Mechanizm działania

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. *receptor tyrosine kinase*, RTK), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptorów VEGF (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu badano podczas leczenia pacjentów z GIST opornymi na imatynib (tj. pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia imatynibem lub po nim) lub nietolerujących imatynibu (tj. pacjentów, u których wystąpiły istotne objawy

toksyczności w trakcie leczenia imatynibem, które uniemożliwiły dalsze leczenie), leczenia pacjentów z MRCCi leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi pNET.

Skuteczność leczenia ustalano na podstawie czasu do wystąpienia progresji nowotworu (ang. *time to tumour progression*, TTP) oraz wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, na podstawie czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i wskaźników obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rates*, ORR) u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni i po niepowodzeniu leczenia cytokinami oraz na podstawie przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z pNET.

#### *Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego*

Wstępne otwarte, zakładające zwiększanie dawkowania badanie zostało przeprowadzone u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego po niepowodzeniu stosowania imatynibu (mediana maksymalnej dawki dobowej: 800 mg) ze względu na oporność lub nietolerancję leczenia. Do badania zakwalifikowano dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów, otrzymujących dawki według różnych schematów; 55 pacjentów otrzymywało dawkę 50 mg według zalecanego schematu leczenia: 4 tygodnie przyjmowania leku/2 tygodnie przerwy (schemat 4/2).

W niniejszym badaniu mediana TTP wynosiła 34,0 tygodnie (95% CI: 22,0–46,0).

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie fazy III sunitynibu, u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, którzy nie tolerowali leczenia imatynibem, lub u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia imatynibem (mediana maksymalnej dawki dobowej 800 mg). W badaniu tym 312 pacjentów w sposób randomizowany (w stosunku 2:1) przydzielono do grup otrzymujących odpowiednio sunitynib w dawce 50 mg lub placebo doustnie, raz na dobę, według schematu 4/2, do momentu wystąpienia progresji choroby lub wycofania z badania z innego powodu (207 pacjentów otrzymywało sunitynib, a 105 pacjentów otrzymywało placebo). Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu był TTP definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza. W chwili przeprowadzenia ustalonej z góry analizy okresowej, mediana TTP podczas stosowania sunitynibu wynosiła 28,9 tygodnia (95% CI: 21,3; 34,1) w ocenie badacza i 27,3 tygodnia (95% CI: 16,0; 32,1) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej i była istotnie statystycznie dłuższa niż TTP w przypadku stosowania placebo, w którym to wypadku wynosiła 5,1 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,1) w ocenie badacza i 6,4 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,0) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej. Różnica przeżywalności całkowitej (ang. *overall survival*, OS) była statystycznie większa na korzyść sunitynibu [współczynnik ryzyka (HR): 0,491 (95% CI: 0,290; 0,831)]; ryzyko zgonu było 2 razy większe u pacjentów w grupie otrzymującej placebo w porównaniu do grupy leczonej sunitynibem.

Zgodnie z zaleceniem Niezależnej Komisji Monitorującej Badanie (ang. *Data and Safety Monitoring Board*, DSMB), po uzyskaniu pozytywnych wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w analizie okresowej badanie zostało odślepione, i pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie sunitynibem w otwartej fazie badania.

Ogółem, w fazie otwartej badania sunitynib otrzymało 255 pacjentów, w tym 99 pacjentów, którzy pierwotnie otrzymywali placebo.

Analizy pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w fazie otwartej badania potwierdziły wyniki uzyskane w trakcie ustalonej z góry analizy okresowej, jak przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności w leczeniu pacjentów z GIST [populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT)]**

Leczenie w warunkach podwójnie ślepej próby <sup>a</sup>					
Punkt końcowy	Mediana (95% CI)		Współczynnik ryzyka		Leczenie w grupach skrzyżowanych z placebo <sup>b</sup>
	Sunitynib	Placebo	(95% CI)	p	
Pierwszorzędowy					
TTP (tygodnie)					
Analiza okresowa	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Analiza ostateczna	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Drugorzędowy					
PFS (tygodnie) <sup>c</sup>					
Analiza okresowa	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Analiza ostateczna	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>					
Analiza okresowa	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Analiza ostateczna	6,6 (3,8,10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (tygodnie) <sup>e</sup>					
Analiza okresowa	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Analiza ostateczna	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); ITT = populacja ITT (ang. *intent-to-treat*); NA = nie dotyczy; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS = czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTP = czas do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza (ang. *time-to-tumour progression*).

<sup>a</sup> Wyniki dotyczące leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby dotyczą populacji ITT i oparte są na wynikach centralnej oceny radiologicznej.

<sup>b</sup> Wyniki dotyczące skuteczności dla 99 pacjentów z grupy placebo, u których rozpoczęto leczenie sunitynibem po odślepieniu badania. W momencie zmiany z placebo na sunitynib ponownie wyznaczano wartości wyjściowe, a analizy skuteczności oparto na ocenie badaczy.

<sup>c</sup> Wartości PFS dla analizy okresowej uaktualniono po ponownym przeliczeniu danych oryginalnych.

<sup>d</sup> Wyniki dotyczące ORR podano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie z 95% CI.

<sup>e</sup> Mediana nieustalona z powodu braku wystarczającej ilości danych.

Mediana OS w populacji ITT wyniosła 72,7 tygodni u pacjentów otrzymujących sunitynib i 64,9 tygodni u pacjentów otrzymujących placebo (HR: 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129,  $p = 0,306$ ). W tej analizie grupa placebo obejmowała pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy w późniejszym czasie otrzymywali sunitynib w ramach otwartej fazy badania.

*Rak nerkowokomórkowy z przerzutami u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni*

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w porównaniu z IFN- $\alpha$  u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni. 750 pacjentów w sposób randomizowany w stosunku 1:1 przydzielono do dwóch grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio sunitynib w cyklach sześciotygodniowych obejmujących codzienne podawanie leku doustnie przez 4 tygodnie w dawce 50 mg, po czym następowały 2 tygodnie przerwy (schemat 4/2), albo IFN- $\alpha$  podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 3 miliony jednostek (MU) w pierwszym tygodniu, 6 MU w drugim tygodniu i 9 MU w trzecim tygodniu oraz w następnych tygodniach, w 3 dawkach podawanych co drugi dzień.

Mediana okresu leczenia wyniosła 11,1 miesiąca (zakres: 0,4–46,1) w przypadku leczenia sunitynibem i 4,1 miesiąca (zakres: 0,1–45,6) w przypadku leczenia IFN- $\alpha$ . Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 23,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i 6,9% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . Odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 20% w przypadku sunitynibu i 23% w przypadku IFN- $\alpha$ . Przerwy w leczeniu nastąpiły u 202 pacjentów (54%) przyjmujących sunitynib i 141 pacjentów (39%) przyjmujących IFN- $\alpha$ . Dawkowanie zmniejszono u 194 pacjentów (52%) leczonych sunitynibem i u 98 pacjentów (27%) leczonych IFN- $\alpha$ . Pacjenci byli leczeni do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wycofania z badania. Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS. W planowanej analizie okresowej z przebiegu badania stwierdzono istotną statystycznie przewagę sunitynibu nad IFN- $\alpha$ , w omawianym badaniu mediana PFS w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 47,3 tygodnia w porównaniu do 22,0 tygodnia w grupie leczonej IFN- $\alpha$ . HR wyniósł natomiast 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539,  $p < 0,001$ ). Inne punkty końcowe obejmowały ORR, OS i bezpieczeństwo. Podstawową ocenę radiologiczną przerwano po osiągnięciu podstawowego punktu końcowego. W ostatecznej analizie ORR w ocenie badaczy wynosił 46% (95% CI: 41%; 51%) w grupie pacjentów stosujących sunitynib i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Leczenie sunitynibem wiązało się z dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu do leczenia IFN- $\alpha$ . Mediana OS wyniosła 114,6 tygodnia w grupie pacjentów stosujących sunitynib (95% CI: 100,1; 142,9) i 94,9 tygodnia w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  (95% CI: 77,7; 117,0) z HR wynoszącym 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001;  $p = 0,0510$ ) według niestratyfikowanego testu logarytmicznego rang.

Ogólne wartości PFS i OS, stwierdzone w populacji ITT na podstawie oceny dokonanej przez centralną pracownię radiologiczną, podano w tabeli 3.

**Tabela 3. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia dotychczas nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) (populacja ITT)**

<b>Podsumowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby</b>	<b>Sunitynib (N = 375)</b>	<b>IFN-alpha (N = 375)</b>
Liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby ani zgonu [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Liczba pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby lub zgon [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)

PFS (tygodnie)		
Kwartył (95% CI)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN-α)	0,5268	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,4316; 0,6430)	
Wartość p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Podsumowanie danych dotyczących przeżycia całkowitego		
Liczba pacjentów, o których brak informacji o wystąpieniu zgonu [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Liczba pacjentów, u których nastąpił zgon [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (tygodnie)		
Kwartył (95% CI)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN-α)	0,8209	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,6730; 1,0013)	
Wartość p <sup>a</sup>	0,0510	

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); IFN- $\alpha$  = interferon alfa; ITT = populacja ITT (ang. *intent-to-treat*); N = liczba pacjentów; NA = nie dotyczy; OS = czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*);

<sup>a</sup> Dla dwustronnego testu log-rank.

#### *Rak nerkowokomórkowy z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytokinami*

Badanie II fazy sunitynibu przeprowadzono u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie cytokinami, tzn. interleukiną-2 lub IFN- $\alpha$ . Sześćdziesięciu trzech pacjentów otrzymało dawkę początkową 50 mg sunitynibu doustnie, raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następował dwutygodniowy okres przerwy, który kończył pełny cykl 6 tygodni (schemat 4/2). Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR ustalany na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

W omawianym badaniu wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynosił 36,5% (95% CI: 24,7–49,6%), a mediana TTP wynosiła 37,7 tygodnia (95% CI: 24,0; 46,4).

Przeprowadzono potwierdzające, otwarte, obejmujące jedną grupę pacjentów, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy byli oporni na uprzednio stosowane leczenie cytokinami. Stu sześciu (106) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 50 mg sunitynibu według schematu 4/2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności tego badania był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały TTP, okres utrzymywania się odpowiedzi (DR) i OS. W niniejszym badaniu wskaźnik ORR wynosił 35,8% (95% CI: 26,8; 47,5%). Mediany DR i OS nie zostały jeszcze osiągnięte.

### *Nowotwory neuroendokryne trzustki*

W dodatkowym wieloośrodkowym badaniu otwartym II fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w dawce 50 mg na dobę w monoterapii w schemacie 4/2 u pacjentów z nieoperacyjnymi pNET. W kohorcie 66 pacjentów z wyspiakiem trzustki, odsetek odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy badania) wyniósł 17%.

U pacjentów z nieoperacyjnymi pNET przeprowadzono główne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym oceniano stosowanie sunitynibu w monoterapii. Pacjentów z udokumentowaną w ostatnich 12 miesiącach progresją choroby ocenianą wg kryteriów RECIST zrandomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (N = 86) lub do grupy placebo (N = 85).

Głównym celem badania było porównanie PFS u pacjentów otrzymujących sunitynib i pacjentów otrzymujących placebo. Inne punkty końcowe obejmowały OS, ORR, PRO oraz parametry bezpieczeństwa. Grupa otrzymująca sunitynib i grupa placebo były porównywalne pod względem charakterystyki demograficznej. Ponadto u 49% pacjentów otrzymujących sunitynib (wobec 52% pacjentów z grupy placebo) występowały nowotwory nieczynne hormonalnie, a u 92% pacjentów w obu badanych grupach stwierdzano przerzuty do wątroby.

W badaniu dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny.

Uprzedniemu leczeniu układowemu poddawanych było łącznie 66% pacjentów otrzymujących sunitynib i 72% pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto 24% pacjentów otrzymujących sunitynib i 22% pacjentów z grupy placebo otrzymywało w przeszłości analogi somatostatyny.

Stwierdzono klinicznie istotne wydłużenie ocenianego przez badacza PFS w przypadku sunitynibu w porównaniu z placebo. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie otrzymującej sunitynib i 5,5 miesiąca w grupie placebo [HR: 0,418 (95% CI: 0,263–0,662),  $p = 0,0001$ ]; podobne wyniki uzyskano, kiedy w celu ustalenia progresji choroby zastosowano pochodne oceny odpowiedzi na leczenie oparte na zastosowaniu kryteriów RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonywanych przez badaczy, co ilustruje Tabela 4. We wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na oceniane parametry wyjściowe, w tym liczbę rzutów uprzedniego leczenia układowego, stwierdzono HR na korzyść sunitynibu. Łącznie 29 pacjentów z grupy otrzymującej sunitynib i 24 z grupy placebo niepoddawanych było uprzednio żadnemu leczeniu układowemu; wśród tych pacjentów HR dla PFS wyniósł 0,365 (95% CI: 0,156–0,857),  $p = 0,0156$ . Podobnie wśród 57 pacjentów z grupy otrzymującej sunitynib (w tym 28 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 29 z dwoma lub większą liczbą rzutów leczenia układowego w przeszłości) oraz wśród 61 pacjentów z grupy placebo (w tym 25 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 36 z dwoma lub większą liczbą rzutów leczenia układowego w przeszłości) HR dla PFS wyniósł 0,456 (95% CI: 0,264–0,787),  $p = 0,0036$ .

Przeprowadzono analizę wrażliwości PFS w przypadkach, w których progresja choroby stwierdzana była na podstawie zgłaszanych przez badacza wyników pomiaru wielkości nowotworu, i w których dane wszystkich pacjentów ucinane z powodów innych niż przerwanie udziału w badaniu były traktowane jako zdarzenia PFS. Analiza umożliwiła konserwatywną ocenę działania leczniczego sunitynibu i dodatkowo wzmocniła analizę pierwotną, wykazując HR wynoszący 0,507 (95% CI: 0,350–0,733),  $p = 0,000193$ . Główne badanie dotyczące pNET przerwano zgodnie z zaleceniem niezależnej komisji ds. monitorowania leków, a ocenę głównego punktu końcowego oparto na ocenie badaczy - oba czynniki mogły wpłynąć na ocenę działania leczniczego.

W celu wykluczenia błędu systematycznego w dokonywanej przez badaczy ocenie PFS, przeprowadzono ocenę BICR wyników badań obrazowych, która potwierdziła oceny przeprowadzone przez badaczy, co ilustruje Tabela 4.

**Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pNET w badaniu III fazy**

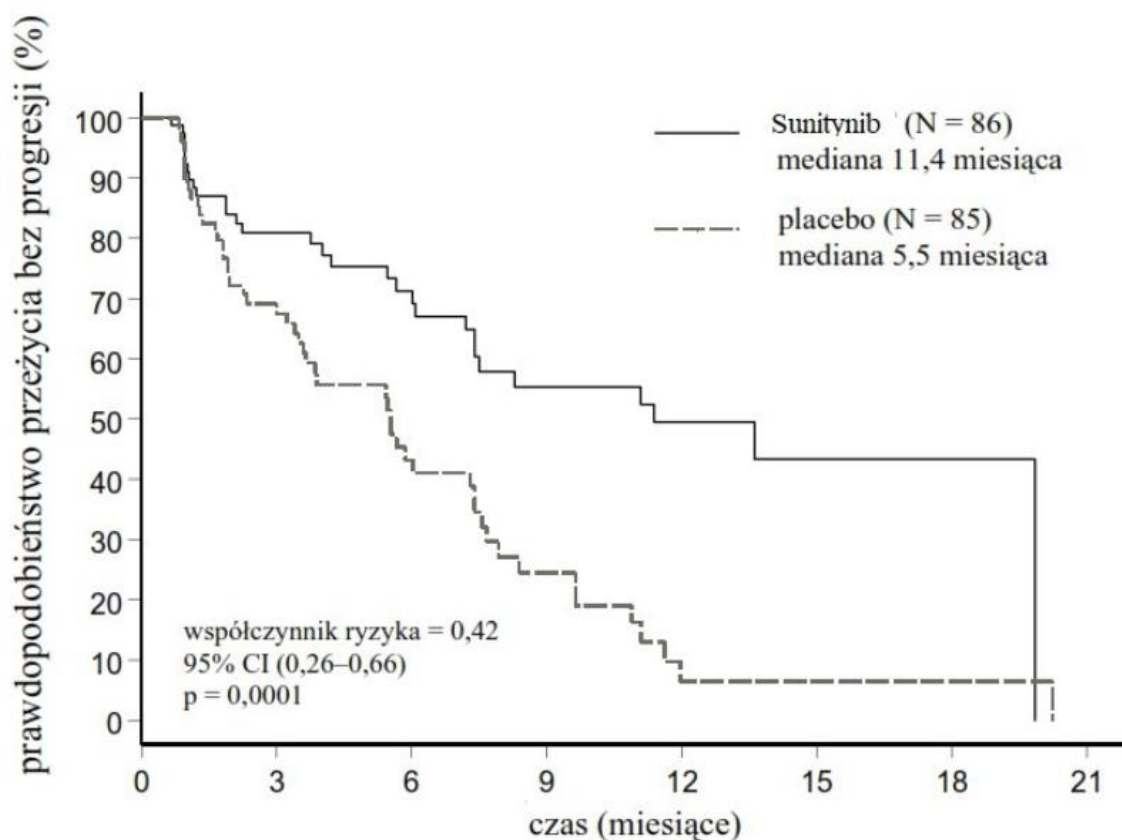
Parametr skuteczności	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie oceny badacza	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie pochodnej oceny odpowiedzi na leczenie opartej na zastosowaniu kryteriów RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonywanych przez badaczy	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie zaślepionej niezależnej centralnej oceny nowotworu	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Przeżycie całkowite [5 lat kontroli] [mediana, miesiące (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Odsetek obiektywnych odpowiedzi [% , (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); N = liczba pacjentów; NA = nie dotyczy ; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*); RECIST = kryteria oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*)

<sup>a</sup> Dwustronny test log- rank bez stratyfikacji

<sup>b</sup> Dokładny test Fishera

**Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu III fazy dotyczącym pNET**



Liczba pacjentów zagrożonych

Sunitinib	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki

Dane na temat OS nie były wystarczająco dojrzałe w momencie zamknięcia badania {20,6 miesiąca (95% CI: 20,6, NR [nie osiągnięto wartości]) w przypadku grupy sunitynibu, w porównaniu do NR (95% CI: 15,5, NR) dla grupy placebo, HR: 0,409 (95% CI: 0,187, 0,894), wartość p = 0,0204}. Odnotowano 9 zgonów w grupie leczonej sunitynibem i 21 w grupie placebo.

W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano i pacjentom, którzy otrzymywali placebo zaproponowano dostęp do sunitynibu w odrębnym, otwartym badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania. W wyniku przedwczesnego przerwania badania dane pozostałych pacjentów odkodowano, a pacjentom tym zaproponowano dostęp do sunitynibu w odrębnym, otwartym badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania. Łącznie 59 spośród 85 pacjentów (69,4%) z



grupy placebo przeszło do otwartego badania sunitynibu po wystąpieniu progresji choroby lub odkodowaniu podczas zamknięcia badania. OS obserwowane po 5 latach w przedłużonym badaniu wykazało HR wynoszący 0,730 (95% CI: 0,504, 1,057).

Ocena za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) wykazała, że ogólna globalna jakość życia związana ze stanem zdrowia oraz 5 domen funkcjonowania (fizyczna, ról społecznych, poznawcza, emocjonalna i społeczna) były utrzymane u pacjentów leczonych sunitynibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo przy ograniczonych, objawowych działaniach niepożądanych.

Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwarte IV fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z postępującą, zaawansowaną/przerzutową, wysoko zróżnicowaną i nieoperacyjną postacią pNET.

Sunitynib podawano doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły 106 pacjentom (61 pacjentom w kohorcie wcześniej nieleczonej i 45 pacjentom w kohorcie otrzymującej sunitynib jako leczenie kolejnego rzutu).

Mediana PFS oceniana przez badacza wynosiła 13,2 miesiąca zarówno w populacji ogólnej (95% CI: 10,9; 16,7) jak i w kohorcie wcześniej nieleczonej (95% CI: 7,4; 16,8).

#### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania sunitynibu u pacjentów pediatrycznych są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono badanie I fazy ze zwiększeniem dawki sunitynibu podawanego doustnie z udziałem 35 pacjentów, w tym 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) i 5 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów pierwotnie rozpoznano guza mózgu. Kardi toksyczność ograniczającą wielkość dawki zaobserwowano na pierwszym etapie badania, co wpłynęło na zmianę schematu badania w celu wykluczenia pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na terapie potencjalnie kardi toksyczne (w tym stosowanie antracyklin) lub radioterapię, której zasięg obejmował serce. Na drugim etapie badania, w którym uwzględniono pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu, jednakże bez czynników ryzyka wystąpienia kardi toksyczności, sunitynib był ogólnie tolerowany przez pacjentów i możliwy do kontrolowania klinicznie w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dobowo (MTD) według schematu 4/2. U żadnego z pacjentów nie osiągnięto całkowitej ani częściowej odpowiedzi. Stabilizację choroby zaobserwowano u 6 pacjentów (17%). W przypadku jednego pacjenta z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego przyjmującego dawkę 15 mg/m<sup>2</sup> pc. nie odnotowano korzyści z leczenia. Zaobserwowane działania niepożądane były na ogół podobne do działań niepożądanych występujących u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono też otwarte badanie II fazy z udziałem 29 pacjentów, w tym 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat) i 2 pacjentów z grupy młodych osób dorosłych (w wieku 18 do 19 lat) z HGG lub wyściółczakiem. Badanie to zostało zakończone w momencie planowanej analizy okresowej z powodu niemożności kontrolowania choroby. Mediana PFS w grupie pacjentów z HGG wyniosła 2,3 miesiąca, a w grupie pacjentów z wyściółczakiem 2,7 miesiąca. Mediana OS w grupie pacjentów z HGG wyniosła 5,1 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów z wyściółczakiem 12,3 miesiąca. Najczęstszymi (≥10%) zgłoszonymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u pacjentów w obu grupach łącznie były: obniżona liczba neutrofilów [u 6 pacjentów (20,7%)] oraz krwotok śródczaszkowy [u 3 pacjentów (10,3%)] (patrz punkt 4.8).

Dane pochodzące z badania I/II fazy dotyczącego doustnego stosowania sunitynibu u 6 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST w wieku od 13 do 16 lat, którzy otrzymywali sunitynib w schemacie 4/2 w dawkach od 15 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, oraz dostępne

opublikowane dane (pochodzące od 20 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży lub młodych osób dorosłych z GIST) wykazały, że leczenie sunitynibem spowodowało stabilizację choroby u 18 z 26 (69,2%) pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia imatynibem lub jego nietolerancję (16 pacjentów z chorobą stabilną z 21) albo pacjentów *de novo* lub po zabiegu operacyjnym (2 pacjentów z chorobą stabilną z 5). W badaniu fazy 1/2 obserwowano stabilizację choroby u 3 z 6 pacjentów oraz progresję choroby również u 3 z 6 pacjentów (1 pacjent otrzymał leczenie neoadiuwantowe oraz 1 pacjent otrzymał leczenie uzupełniające [adiuwantowe] imatinibem). W omawianym badaniu I/II fazy u 4 z 6 pacjentów (66,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia (zdarzenia o 3. stopniu nasilenia: hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość, przy czym każde z nich wystąpiło u 1 pacjenta oraz neutropenia o 4. stopniu nasilenia – u 1 pacjenta. Ponadto w publikacjach raportowano następujące działania niepożądane 3. stopnia nasilenia związane z lekiem, które wystąpiły u 5 pacjentów: zmęczenie (2), zaburzenia żołądkowo-jelitowe łącznie z biegunką (2), zaburzenia hematologiczne łącznie z anemią (2), zapalenie pęcherzyka żółciowego (1), nadczynność tarczycy (1), zapalenie błony śluzowej (1).

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji (PK) oraz analizę farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD) w zakresie ekstrapolacji farmakokinetyki oraz głównych punktów końcowych wymaganych do oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży z GIST (w wieku od 6 do 17 lat). Analiza została oparta na danych zebranych od dorosłych pacjentów z GIST lub guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi. Na podstawie analiz modelowania nie wydaje się, aby młody wiek pacjentów oraz drobniejsza budowa ciała wpływały negatywnie na reakcje organizmu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ekspozycji na sunitynib w osoczu. Nie stwierdzono, aby na stosunek korzyści do ryzyka sunitynibu negatywnie wpływały młody wiek lub drobniejsza budowa ciała pacjentów. Na ten stosunek głównie wpływa ekspozycja na ten lek w osoczu.

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sunitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkowokomórkowego lub raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i nowotworu rabdoidalnego nerki) (patrz punkt 4.2).

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sunitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych żołądka, jelit i trzustki (z wyłączeniem nerwiaka płodowego, neuroanglioblastoma i guza chromochłonnego nadnerczy) (patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne sunitynibu oceniono w badaniach obejmujących 135 zdrowych ochotników i 266 pacjentów z guzami litymi. Właściwości farmakokinetyczne były podobne we wszystkich badanych populacjach pacjentów z guzami litymi i u zdrowych ochotników.

W zakresie dawkowania od 25 do 100 mg pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) i  $C_{max}$  zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Podczas kilkakrotnego podania w ciągu doby sunitynib ulega kumulacji, przy czym jego stężenie zwiększa się 3–4-krotnie, a stężenie jego podstawowego czynnego metabolitu zwiększa się 7–10-krotnie. Stężenie sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu w stanie równowagi zostaje osiągnięte w ciągu od 10 do 14 dni. Do 14. dnia łączne stężenie osoczowe sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu wynosi 62,9–101 ng/ml, co jest docelowym stężeniem przewidywanym na podstawie danych z badań przedklinicznych jako stężenie hamujące fosforylację receptorów *in vitro*, prowadzącym do zatrzymania i (lub) zmniejszenia wzrostu guzów *in vivo*. Podstawowy czynny metabolit odpowiada za 23% do 37% całkowitej ekspozycji na lek. Nie obserwuje się istotnych zmian farmakokinetyki sunitynibu lub jego podstawowego czynnego metabolitu podczas kilkakrotnego podawania leku w ciągu doby, lub w trakcie powtarzanych cykliw badanych schematów dawkowania.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym sunitynibu  $C_{\max}$  stwierdza się na ogół po upływie 6–12 godzin ( $t_{\max}$  - czas od podania do osiągnięcia stężenia maksymalnego).

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną sunitynibu.

### Dystrybucja

W badaniach *in vitro* stopień wiązania się sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu z ludzkimi białkami osocza wynosił odpowiednio 95% i 90% niezależnie od stężenia. Pozorna objętość dystrybucji ( $V_d$ ) w przypadku sunitynibu była znaczna – 2230 l, co wskazuje na penetrację leku do tkanek.

### Interakcje metaboliczne

Obliczone *in vitro* wartości stałej  $K_i$  dla wszystkich badanych izoenzymów cytochromu P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 i CYP4A9/11) wskazują na to, że sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit prawdopodobnie nie przyspieszają w stopniu istotnym klinicznie metabolizmu substancji czynnych metabolizowanych przez te enzymy.

### Metabolizm

Sunitynib jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, izoformę CYP, która katalizuje reakcję powstawania głównego czynnego metabolitu dezetylosunitynibu podlegającego dalszemu metabolizmowi katalizowanemu przez ten sam izoenzym.

Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A4, ponieważ stężenie sunitynibu w osoczu może ulec zmianie (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Eliminacja

Substancja czynna jest wydalana głównie z kałem (61%), natomiast przez nerki ulega wydaleniu 16% podanej dawki w postaci niezmienionej i metabolitów. Sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit były głównymi związkami wykrywanymi w osoczu, moczu i kale, odpowiadając odpowiednio za 91,5%, 86,4% i 73,8% radioaktywności w zebranych próbkach. Pozostałe metabolity zostały zidentyfikowane w moczu i w kale, jednak na ogół nie były wykrywane w osoczu. Całkowity klirens leku po podaniu doustnym ( $CL/F$ ) wynosił 34–62 l/h. Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom okres półtrwania sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu dietylowego wynosił odpowiednio około 40–60 godzin i 80–110 godzin.

### Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami BCRP

W warunkach *in vitro* sunitynib jest substratem BCRP (białka oporności raka piersi), zaliczanego do transporterów czynnie usuwających substraty poza komórkę. W badaniu A6181038 równoczesne podawanie z gefitynibem, który jest inhibitorem BCRP, nie wpływało w sposób klinicznie istotny na wartości  $C_{\max}$  i AUC sunitynibu ani łącznie sunitynibu i jego metabolitu (patrz punkt 4.5). Było to badanie wieloośrodkowe, otwarte, I/II fazy, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji, ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki oraz aktywności przeciwnowotworowej sunitynibu w skojarzeniu z gefitynibem u pacjentów z MRCC. Jako drugorzędowy punkt końcowy badania oceniano parametry farmakokinetyczne gefitynibu (podawanego w dawce dobowej 250 mg) i sunitynibu [podawanego w dawce dobowej 37,5 mg w kohorcie nr 1 ( $n = 4$ ) i 50 mg w kohorcie nr 2 ( $n = 7$ ) w schemacie 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy] w okresach jednoczesnego podawania. Zmiany wartości parametrów farmakokinetycznych sunitynibu nie były klinicznie istotne ani nie wskazywały na występowanie jakichkolwiek interakcji międzylekowych, jednak ze względu nastosunkowo małą liczbę uczestników badania ( $N = 7 + 4$ ) i umiarkowaną do dużej zmienność osobniczą w zakresie parametrów farmakokinetycznych uzyskane w tym badaniu wyniki dotyczące farmakokinetycznych interakcji międzylekowych należy interpretować z ostrożnością.

## Szczególne populacje

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Sunitynib i jego główny metabolit są metabolizowane przede wszystkim przez wątrobę. Całkowity wpływ na organizm sunitynibu podanego w pojedynczej dawce był podobny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Childa-Pugh) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C według klasyfikacji Childa-Pugh).

Z badań u pacjentów z nowotworami wykluczono pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą o ponad 2,5 x górną granicę normy, lub o ponad 5,0 x górną granicę normy, gdy zwiększenie to wiązało się z przerzutami do wątroby.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Populacyjne analizy farmakokinetyki wykazały, że klirens pozorny sunitynibu (CL/F) nie jest uzależniony od klirensu kreatyniny (CL<sub>kr</sub>) w ocenianym zakresie stężeń (42–347 ml/min). Ekspozycja ogólnoustrojowa po pojedynczej dawce sunitynibu była podobna u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>kr</sub> < 30 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CL<sub>kr</sub> > 80 ml/min). Mimo, iż sunitynib i jego główny metabolit nie były eliminowane przez hemodializę u pacjentów z ESRD, całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa była mniejsza o 47% dla sunitynibu i 31% dla głównego metabolitu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

### *Masa ciała, sprawność fizyczna*

Analiza danych demograficznych pod kątem farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej w zależności od masy ciała i sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

### *Płeć*

Dostępne dane wskazują, że kobiety mogą mieć o około 30% mniejszy pozorny klirens (CL/F) sunitynibu w porównaniu do mężczyzn: różnica ta nie wymaga jednak dostosowywania dawki początkowej.

### *Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 4.2). Analizy farmakokinetyki populacji zbiorczych danych zebranych od dorosłych pacjentów z GIST i guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi zostały zakończone. Przeprowadzono analizy krokowego modelowania zmiennych kowariancji (ang. *stepwise covariate modelling analyses*) w celu oceny wpływu wieku oraz rozmiaru ciała (całkowitej masy ciała lub powierzchni ciała), jak również innych zmiennych kowariancji na istotne parametry farmakokinetyczne dla sunitynibu oraz jego czynnego metabolitu. Spośród analizowanych zmiennych związanych z wiekiem i rozmiarem ciała, wiek znacząco wpływał na pozorny klirens sunitynibu (zależność: im młodszy wiek pacjenta pediatrycznego, tym mniejszy pozorny klirens). W podobny sposób powierzchnia ciała znacząco wpływała na pozorny klirens czynnego metabolitu (zależność: im mniejsza powierzchnia ciała, tym mniejszy pozorny klirens).

Ponadto na podstawie zintegrowanej populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych zbiorczych uzyskanych z 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 11 lat i od 12 do 17 lat (2 badania kliniczne przeprowadzone z udziałem dzieci i młodzieży z guzami litymi i 1 badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z GIST) wyjściowe pole powierzchni ciała (BSA, od ang. *body surface area*) stanowiło istotną współzmienną, która wpływała na pozorny klirens sunitynibu i jego czynnego metabolitu. Opierając się na niniejszej analizie, przewiduje się, że po podaniu dawki około 20 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (zakres BSA: 1,10–1,87 m<sup>2</sup>) u dzieci i młodzieży uzyska się porównywalną ekspozycję na sunitynib i jego czynny metabolit w osoczu, jak u dorosłych pacjentów z

GIST leczonych dawką 50 mg na dobę według schematu 4/2 (AUC 1233 ng\*h/ml) W badaniach pediatrycznych, dawka początkowa sunitynibu wynosiła 15 mg/m<sup>2</sup> pc. (bazując na MTD ustalonej w badaniu fazy I z eskalacją dawki, patrz punkt 5.1), która u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST została zwiększona do 22,5 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. (tak aby nie przekroczyć dawki całkowitej wynoszącej 50 mg/dobę) bazując na indywidualnym bezpieczeństwie/tolerancji pacjenta. Co więcej, zgodnie z opublikowanymi danymi literaturowymi u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z GIST, obliczona dawka początkowa, która mieściła się w zakresie od 16,6 mg/m<sup>2</sup> pc. do 36 mg/m<sup>2</sup> pc., uległa zwiększeniu do 40,4 mg/m<sup>2</sup> pc. (nie przekraczając dawki całkowitej wynoszącej 50 mg na dobę).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp stwierdzono, że podstawowymi narządami, na które wpływa lek, są: przewód pokarmowy (nudności i biegunki u małp), nadnercza (przekrwienie kory i (lub) krwotoki u szczurów i małp, z martwicą i następującym po niej włóknieniem u szczurów), układ limfatyczny i krwiotwórczy (zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego i zanik tkanki limfoidalnej grasicy, śledziony i węzłów chłonnych), zewnątrzwydzielnicza część trzustki (degranulacja komórek pęcherzykowych z martwicą pojedynczych komórek), ślinianki (przerost gronek), stawy (zgrubienie płytki wzrostu), macica (zanik) i jajniki (zmniejszony wzrost pęcherzyków). Wszystkie wyniki uzyskano przy istotnych klinicznie poziomach stężenia osocznego sunitynibu. Dodatkowe działania obserwowane w innych badaniach obejmowały: wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie LVEF, zanik kanalików jądrowych, rozrost komórek mezangium w nerkach, krwotok z przewodu pokarmowego i do jamy ustnej, i przerost komórek płata przedniego przysadki. Uważa się, że zmiany w obrębie macicy (zanik błony śluzowej) i płytki wzrostowej kości (zgrubienie nasad kostnych lub dysplazja chrząstki) są związane z działaniem farmakologicznym sunitynibu. Większość z tych zmian była odwracalna po upływie od 2 do 6 tygodni od zakończenia leczenia.

#### Genotoksyczność

Potencjalne działanie genotoksyczne sunitynibu oceniano zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Sunitynib nie wykazywał właściwości mutagennych w badaniach na bakteriach z zastosowaniem aktywacji metabolicznej przez wątrobę szczura. Sunitynib nie indukował strukturalnych aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej *in vitro*. Obserwowano poliploidię (liczbowe aberracje chromosomalne) w ludzkich limfocytach krwi obwodowej *in vitro*, zarówno w przypadku zastosowania aktywacji metabolicznej, jak i bez niej. Sunitynib nie wykazywał działania klastogennego w szczurzym szpiku kostnym *in vivo*. Nie oceniano jego podstawowego czynnego metabolitu pod kątem potencjalnej genotoksyczności.

#### Działanie rakotwórcze

W trwającym 1 miesiąc badaniu określającym zakres wielkości dawek podawanych doustnie (0, 10, 25, 75 lub 200 mg/kg mc. na dobę) w sposób ciągły u myszy transgenicznych rasH2, rak i rozrost gruczołów Brunner'a w dwunastnicy obserwowano przy największej badanej dawce (200 mg/kg mc. na dobę). Trwające 6 miesięcy badanie rakotwórczości, po codziennym podaniu doustnym (0, 8, 25, 75 [zmniejszone do 50] mg/kg mc. na dobę), przeprowadzono na myszach transgenicznych rasH2. Podczas stosowania dawek  $\geq 25$  mg/kg mc. na dobę po 1 miesiącu lub 6 miesiącach leczenia (ekspozycja  $\geq 7,3$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową) obserwowano przypadki raka żołądka i dwunastnicy, zwiększoną częstość występowania złośliwego śródbłoniaka krwionośnego w tle i (lub) hiperplazji błony śluzowej żołądka. W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u szczurów (0, 0,33, 1 lub 3 mg/kg mc./dobę), podawanie sunitynibu w 28-dniowych cyklach, po których następowała 7-dniowa przerwa, powodowało zwiększenie odsetka guzów chromochłonnych i rozrostu rdzenia nadnerczy u samców szczurów po podaniu 3 mg/kg mc. na dobę przez  $> 1$  rok (ekspozycja  $\geq 7,8$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Rak gruczołów Brunner'a w dwunastnicy wystąpił po dawce  $\geq 1$  mg/kg mc. na dobę u samic szczurów i po dawce 3 mg/kg mc. na dobę u samców szczurów, a rozrost komórek błony śluzowej był jednoznaczny w gruczołach żołądka po

dawce 3 mg/kg mc. na dobę u samców szczurów, co stanowiło odpowiednio  $\geq 0,9$ , 7, 8 i 7,8 razy większą ekspozycję niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową. Nie ustalono znaczenia dla ludzi obserwowanych u mysz transgenicznych rasH2 i szczurów nowotworów w badaniach nad rakotwórczością sunitynibu.

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach toksycznego wpływu na rozród szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność samców lub samic. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach i małpach obserwowano oddziaływanie leku na płodność samic w postaci atrezji pęcherzyków, zwyrodnienia ciałek żółtych, zmian błony śluzowej macicy oraz zmniejszenia masy macicy i jajników przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji układowej. U szczurów obserwowano wpływ leku na płodność samców w postaci zaniku kanalików jąder, zmniejszenia liczby plemników w najądrzach i zmniejszenia ilości koloidu w obrębie gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych przy poziomach ekspozycji osoczowej 25 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi.

U szczurów śmiertelność zarodków i płodów przejawiała się istotnym zmniejszeniem liczby żywych płodów, zwiększoną liczbą resorpcji, wzrostem utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i całkowitą utratą miotów u 8 z 28 samic ciężarnych przy poziomach stężenia leku w osoczu 5,5 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. U królików redukcja masy macicy samic ciężarnych i liczby żywych płodów była związana ze zwiększeniem liczby resorpcji, wzrostem liczby utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i całkowitą utratą miotów u 4 z 6 samic ciężarnych przy poziomach stężenia leku w osoczu 3 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. Stosowanie sunitynibu u szczurów w okresie organogenezy w dawce  $\geq 5$  mg/kg mc. na dobę prowadziło do zmian rozwojowych, polegających na zwiększonej częstotliwości występowania wad rozwojowych szkieletu płodu, charakteryzujących się przede wszystkim opóźnieniem kostnienia kręgów piersiowych i (lub) lędźwiowych i obserwowanych przy poziomach stężenia leku w osoczu 5,5 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi. U królików wpływ leku na rozwój polegał na zwiększeniu częstotliwości występowania rozszczepu wargi przy poziomach stężenia leku w osoczu w przybliżeniu odpowiadających poziomom obserwowanym w warunkach klinicznych u ludzi oraz rozszczepu wargi i rozszczepu podniebienia przy poziomach stężenia leku w osoczu 2,7 razy większych niż narażenie ogólnoustrojowe u ludzi.

Sunitynib (0,3, 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. na dobę) był oceniany w prenatalnym i postnatalnym badaniu rozwoju potomstwa u ciężarnych szczurów. Przyrost masy ciała matki był zmniejszony podczas ciąży i laktacji po dawce  $\geq 1$  mg/kg mc. na dobę, ale nie obserwowano toksycznego wpływu na rozród do dawki 3 mg/kg mc. na dobę (szacowana ekspozycja  $\geq 2,3$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Zmniejszenie masy ciała potomstwa obserwowano w okresie przed odstawieniem od piersi i po odstawieniu od piersi po dawce 3 mg/kg mc. na dobę. Nie obserwowano toksycznego wpływu na rozród po dawce 1 mg/kg mc. na dobę (przybliżona ekspozycja  $\geq 0,9$  razy większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kroscarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka kapsułki*

Klertis 12,5 mg, kapsułki, twarde  
Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Klertis 25 mg, kapsułki, twarde

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Klertis 50 mg, kapsułki, twarde

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 kapsułek w blistrze z folii PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku lub 30 kapsułek w butelce HDPE z zakrętką z PP, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt  
Węgry

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12,5 mg Pozwolenie nr

25 mg Pozwolenie nr

50 mg Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**