

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jakavi 5 mg δισκία
Jakavi 10 mg δισκία
Jakavi 15 mg δισκία
Jakavi 20 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Jakavi 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ρουξολιτινίμης (ως φωσφορικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 71,45 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Jakavi 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ρουξολιτινίμης (ως φωσφορικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 142,90 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Jakavi 15 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ρουξολιτινίμης (ως φωσφορικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 214,35 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Jakavi 20 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ρουξολιτινίμης (ως φωσφορικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 285,80 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Jakavi 5 mg δισκία

Τα δισκία είναι στρογγυλά, κυρτά, λευκά έως υπόλευκα, διαμέτρου περίπου 7,5 mm με χαραγμένο το «NVR» στη μια όψη και το «L5» στην άλλη όψη.

Jakavi 10 mg δισκία

Τα δισκία είναι στρογγυλά, κυρτά, λευκά έως υπόλευκα, διαμέτρου περίπου 9,3 mm με χαραγμένο το «NVR» στη μια όψη και το «L10» στην άλλη όψη.

Jakavi 15 mg δισκία

Τα δισκία είναι ωοειδή, κυρτά, λευκά έως υπόλευκα, περίπου 15,0 x 7,0 mm με χαραγμένο το «NVR» στη μια όψη και το «L15» στην άλλη όψη.

Jakavi 20 mg δισκία

Τα δισκία είναι επιμήκη, κυρτά, λευκά έως υπόλευκα, περίπου 16,5 x 7,4 mm με χαραγμένο το «NVR» στη μια όψη και το «L20» στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μυελοϊνωση (MF)

Το Jakavi ενδείκνυται για τη θεραπεία σχετικής με τη νόσο σπληνομεγαλίας ή συμπτωμάτων, σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοϊνωση (επίσης γνωστή ως χρόνια ιδιοπαθή μυελοϊνωση), μυελοϊνωση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή μυελοϊνωση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση.

Αληθής πολυκυτταραιμία (PV)

Το Jakavi ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία που παρουσιάζουν αντοχή ή δυσανεξία στην υδροξυουρία.

Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)

Οξεία GvHD

Το Jakavi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 28 ημερών και άνω με οξεία αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ή άλλες συστηματικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Χρόνια GvHD

Το Jakavi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με χρόνια αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ή άλλες συστηματικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Jakavi θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Jakavi θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρες αιμοδιάγραμμα που θα περιλαμβάνει το συνολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου.

Πλήρης αιματολογική εξέταση περιλαμβανομένου του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 2 έως 4 εβδομάδες μέχρι να σταθεροποιηθούν οι δόσεις του Jakavi και εν συνεχεία όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Δόση έναρξης

Μυελοϊνωση (MF)

Η συνιστώμενη αρχική δόση Jakavi στην MF βασίζεται στον αριθμό αιμοπεταλίων (βλ. Πίνακα 1):

Πίνακας 1 Δόση έναρξης στη μυελοϊνωση

Αριθμός αιμοπεταλίων	Δόση έναρξης
Μεγαλύτερος από 200.000/mm ³	20 mg δύο φορές την ημέρα
100.000 έως 200.000/mm ³	15 mg δύο φορές την ημέρα
75.000 έως μικρότερος από 100.000/mm ³	10 mg δύο φορές την ημέρα
50.000 έως μικρότερος από 75.000/mm ³	5 mg δύο φορές την ημέρα

Αληθής πολυκυτταραιμία (PV)

Η συνιστώμενη αρχική δόση Jakavi στην PV είναι 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)

Η συνιστώμενη αρχική δόση Jakavi στην οξεία και χρόνια GvHD βασίζεται στην ηλικία (βλ. Πίνακες 2 και 3):

Πίνακας 2 Δόσεις έναρξης στην οξεία αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή

Ηλικιακή ομάδα	Δόση έναρξης
12 ετών και άνω	10 mg δύο φορές την ημέρα
6 ετών έως κάτω των 12 ετών	5 mg δύο φορές την ημέρα
28 ημερών έως κάτω των 6 ετών	8 mg/m ² δύο φορές την ημέρα

Πίνακας 3 Δόσεις έναρξης στη χρόνια αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή

Ηλικιακή ομάδα	Δόση έναρξης
12 ετών και άνω	10 mg δύο φορές την ημέρα
6 ετών έως κάτω των 12 ετών	5 mg δύο φορές την ημέρα
6 μηνών έως κάτω των 6 ετών	8 mg/m ² δύο φορές την ημέρα

Αυτές οι δόσεις έναρξης στη GvHD μπορούν να χορηγηθούν χρησιμοποιώντας είτε το δισκίο για ασθενείς οι οποίοι μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα ή το πόσιμο διάλυμα.

Το Jakavi μπορεί να προστεθεί στα κορτικοστεροειδή και/ή στους αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs).

Τροποποιήσεις δόσης

Οι δόσεις μπορούν να τιτλοποιηθούν σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Μυελοϊνωση και αληθής πολυκυτταραιμία

Στην περίπτωση που η αποτελεσματικότητα θεωρείται ανεπαρκής και τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων είναι επαρκή, τότε οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 5 mg δύο φορές την ημέρα, έως τη μέγιστη δόση των 25 mg δύο φορές την ημέρα.

Η αρχική δόση δεν θα πρέπει να αυξάνεται εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας και εν συνεχεία σε διαστήματα όχι μικρότερα των 2 εβδομάδων.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται για αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mm³ ή για απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 500/mm³. Στην PV, η θεραπεία θα πρέπει επίσης να διακόπτεται προσωρινά όταν η αιμοσφαιρίνη είναι κάτω από 8 g/dl. Μετά την επαναφορά των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων πάνω από τα επίπεδα αυτά, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει πάλι στα 5 mg δύο φορές την ημέρα και να αυξηθεί βαθμιαία με βάση προσεκτική παρακολούθηση πλήρους αιματολογικής εξέτασης, περιλαμβανομένου του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης στην περίπτωση που ο αριθμός αιμοπεταλίων μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4, έχοντας ως στόχο την αποφυγή διακοπών της δόσης εξαιτίας θρομβοπενίας.

Πίνακας 4 Δοσολογική σύσταση για ασθενείς με MF και θρομβοπενία

	Δόση κατά τη μείωση των αιμοπεταλίων				
	25 mg δύο φορές την ημέρα	20 mg δύο φορές την ημέρα	15 mg δύο φορές την ημέρα	10 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός αιμοπεταλίων	Νέα δόση				
100.000 έως <125.000/mm ³	20 mg δύο φορές την ημέρα	15 mg δύο φορές την ημέρα	Καμία αλλαγή	Καμία αλλαγή	Καμία αλλαγή
75.000 έως <100.000/mm ³	10 mg δύο φορές την ημέρα	10 mg δύο φορές την ημέρα	10 mg δύο φορές την ημέρα	Καμία αλλαγή	Καμία αλλαγή
50.000 έως <75.000/mm ³	5 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα	Καμία αλλαγή
Μικρότερος από 50.000/mm ³	Διακοπή	Διακοπή	Διακοπή	Διακοπή	Διακοπή

Στην PV, το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται εάν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από τα 12 g/dl και συνιστάται εάν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από τα 10 g/dl.

Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ζενιστή

Μειώσεις στη δόση και προσωρινές διακοπές της θεραπείας μπορεί να κριθούν αναγκαίες σε ασθενείς με GvHD με θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ή αυξημένη ολική χολερυθρίνη μετά από συνήθη υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων, αντιλοιμώδων θεραπειών και μεταγγίσεων. Συνιστάται μια μείωση επιπέδου μιας δόσης (10 mg δύο φορές την ημέρα σε 5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα σε 5 mg μια φορά την ημέρα). Στους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν το Jakavi 5 mg μια φορά την ημέρα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Λεπτομερείς δοσολογικές συστάσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Δοσολογικές συστάσεις κατά τη θεραπεία με ρουξολιτινίμη για ασθενείς με GvHD και θρομβοπενία, ουδετεροπενία ή αυξημένη ολική χολερυθρίνη

Εργαστηριακή παράμετρος	Δοσολογική σύσταση
Αριθμός αιμοπεταλίων <20.000/mm ³	Μειώστε το Jakavi κατά ένα επίπεδο δόσης. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 20.000/\text{mm}^3$ μέσα σε επτά ημέρες, η δόση μπορεί να αυξηθεί στην αρχική δόση, διαφορετικά διατηρήστε τη μειωμένη δόση.
Αριθμός αιμοπεταλίων <15.000/mm ³	Διακόψτε το Jakavi μέχρι ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 20.000/\text{mm}^3$, ακολούθως συνεχίστε με χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου.
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ μέχρι <750/mm ³	Μειώστε το Jakavi κατά ένα επίπεδο δόσης. Επαναφορά στο αρχικό επίπεδο δόσης εάν ANC >1.000/mm ³ .
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων <500/mm ³	Διακόψτε το Jakavi μέχρι ANC >500/mm ³ , ακολούθως συνεχίστε με χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου. Εάν ANC >1.000/mm ³ , μπορεί να γίνει επαναφορά στο αρχικό επίπεδο δόσης.

Αύξηση ολικής χολερυθρίνης που δεν προκλήθηκε από τη GvHD (χωρίς GvHD ήπατος)	>3,0 to 5,0 x ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN): Συνεχίστε το Jakavi σε μια χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου μέχρι $\leq 3,0 \times \text{ULN}$.
	>5,0 έως 10,0 x ULN: Διακόψτε το Jakavi έως και 14 ημέρες μέχρι η ολική χολερυθρίνη $\leq 3,0 \times \text{ULN}$. Εάν η ολική χολερυθρίνη $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, μπορεί να γίνει επαναφορά στην τρέχουσα δόση. Εάν όχι $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ μετά από 14 ημέρες, συνεχίστε με μειωμένη δόση ενός επιπέδου.
	>10,0 x ULN: Διακόψτε το Jakavi μέχρι η ολική χολερυθρίνη $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, μετά συνεχίστε με χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου.
Αύξηση ολικής χολερυθρίνης που προκλήθηκε από τη GvHD (GvHD ήπατος)	>3,0 x ULN: Συνεχίστε το Jakavi σε μια χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου μέχρι η ολική χολερυθρίνη $\leq 3,0 \times \text{ULN}$.

Προσαρμογή δόσης με συγχωρηγούμενους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διπλούς αναστολείς του CYP2C9/3A4

Όταν η ρουξολιτινίμη χορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διπλούς αναστολείς των ενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη), η μονάδα δόσης της ρουξολιτινίμης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση ρουξολιτινίμης με δόσεις φλουκοναζόλης μεγαλύτερες των 200 mg την ημέρα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min), η συνιστώμενη αρχική δόση σύμφωνα με τον αριθμό αιμοπεταλίων για ασθενείς με MF, PV και GvHD θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρουξολιτινίμη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όσον αφορά στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τον προσδιορισμό των βέλτιστων δοσολογικών επιλογών για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές προσομοιώσεις με βάση τα δεδομένα που διατίθενται σε αυτόν τον πληθυσμό υποδεικνύουν ότι η αρχική δόση για τους ασθενείς με MF και ESRD που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση είναι μια εφάπαξ δόση των 15 έως 20 mg ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους, μετά την ολοκλήρωση της αιμοδιύλισης και μόνο την ημέρα της αιμοδιύλισης. Για τους ασθενείς με MF και αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 100.000/mm³ και 200.000/mm³ η συνιστώμενη δοσολογία είναι μια εφάπαξ δόση των 15 mg. Μια εφάπαξ δόση των 20 mg ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους συνιστάται για τους ασθενείς με MF και αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/mm³. Οι επόμενες δόσεις (εφάπαξ δόση ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους) θα πρέπει να χορηγούνται μόνο κατά τις ημέρες της αιμοδιύλισης μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για ασθενείς με PV και ESRD που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση είναι εφάπαξ δόση των 10 mg ή δύο δόσεις των 5 mg χορηγούμενες με διαφορά 12 ωρών μεταξύ τους, μετά την ολοκλήρωση της αιμοδιύλισης και μόνο την ημέρα της αιμοδιύλισης. Οι δοσολογικές συστάσεις αυτές βασίζονται σε προσομοιώσεις και οποιεσδήποτε τροποποιήσεις της δόσης σε ESRD θα πρέπει να ακολουθούνται από προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας στον κάθε ασθενή. Δεν διατίθενται δεδομένα για τη δοσολογία ασθενών υπό περιτοναϊκή διύλιση ή συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με GvHD και ESRD.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με MF με οποιαδήποτε ηπατική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη αρχική δόση με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται βάσει προσεκτικής παρακολούθησης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με PV. Η δόση ρουξολιτινίμπης μπορεί να τιτλοποιηθεί για να μειωθεί ο κίνδυνος κυτταροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που δεν σχετίζεται με GvHD, η αρχική δόση ρουξολιτινίμπης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50% (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με GvHD σχετική με ήπαρ και μια αύξηση της ολικής χολερυθρίνης $>3 \times \text{ULN}$, οι αιματολογικές εξετάσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα για τοξικότητα και συνιστάται η μείωση της δόσης κατά ένα επίπεδο.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν συνιστάται επιπλέον αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Jakavi σε παιδιά και έφηβους ηλικίας έως 18 ετών με MF και PV δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία της MF και PV πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική. Παρόλα αυτά η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μετά τους 6 μήνες εφόσον δεν υπάρχει μείωση του μεγέθους του σπλήνα ή βελτίωση των συμπτωμάτων από την έναρξη της θεραπείας.

Συνιστάται όπως για ασθενείς οι οποίοι έχουν επιδείξει κάποιο βαθμό κλινικής βελτίωσης, η θεραπεία με ρουξολιτινίμπη να διακόπτεται εάν διατηρούν μια αύξηση στο μήκος του σπλήνα κατά 40% σε σχέση με το αρχικό μέγεθος (περίπου ισοδύναμο σε 25% αύξηση του όγκου του σπλήνα) και δεν παρουσιάζουν πλέον ορατή βελτίωση των συμπτωμάτων σχετικών με τη νόσο.

Στη GvHD, η βαθμιαία μείωση του Jakavi μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με ανταπόκριση και μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών. Συνιστάται μια μείωση 50% της δόσης κάθε δύο μήνες. Εάν επανεμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα της GvHD κατά της διάρκειας ή μετά τη βαθμιαία μείωση του Jakavi, θα πρέπει να εξεταστεί η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης.

Τρόπος χορήγησης

Το Jakavi λαμβάνεται από του στόματος, με ή χωρίς τροφή.

Εάν παραληφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει πρόσθετη δόση, αλλά να λάβει την επόμενη συνήθη συνταγογραφημένη δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με Jakavi μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, περιλαμβανομένων της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Jakavi θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογική εξέταση, περιλαμβανομένου του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται για αριθμό αιμοπεταλίων κάτω των 50.000/mm³ ή για απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 500/mm³ (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με MF και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (<200.000/mm³) κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θρομβοπενία είναι γενικά αναστρέψιμη και αντιμετωπίζεται συνήθως με μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή του Jakavi (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Ωστόσο, σύμφωνα με τις κλινικές υποδείξεις μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις αίματος. Μπορεί επίσης να εξεταστεί η τροποποίηση ή η διακοπή της της δόσης για τους ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία.

Ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 10,0 g/dl κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 8,0 g/dl κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με ασθενείς με υψηλότερα αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (79,3% έναντι 30,1%). Για ασθενείς με αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 10,0 g/dl, συνιστούνται συχνότερη παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων και των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου σε σχέση με το Jakavi.

Η ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων <500) ήταν γενικώς αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή του Jakavi (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Οι πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι θα πρέπει να παρακολουθούνται όπως ενδείκνυται κλινικά και να πραγματοποιείται προσαρμογή της δόσης όπως απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λοιμώξεις

Κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρών μυκοβακτηριδιακών, μυκητιασικών, ιογενών και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Jakavi. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων. Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς που λαμβάνουν Jakavi για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων και να ξεκινούν αμέσως κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία με το Jakavi δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι να επιλυθούν οι ενεργείς σοβαρές λοιμώξεις.

Έχει αναφερθεί η φυματίωση σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Jakavi. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν για ενεργή και ανενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ιατρικό ιστορικό, πιθανή προηγούμενη επαφή με φυματίωση, ή/και κατάλληλη εξέταση όπως ακτινογραφία του πνεύμονα, αξιολόγηση φυματίνης ή/και αξιολόγηση απελευθέρωσης ιντερφερόνης γάμμα, ανάλογα. Οι συνταγογραφούντες να υπενθυμίζονται για τον κίνδυνο λανθασμένων αρνητικών αποτελεσμάτων της αξιολόγησης δέρματος για φυματίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Αυξήσεις του ιικού φορτίου της ηπατίτιδας B (τίτλος HBV-DNA), με και χωρίς σχετιζόμενες αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφοράς της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφοράς, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις από HBV που λαμβάνουν Jakavi. Συνιστάται ο έλεγχος για HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Jakavi. Οι ασθενείς με

χρόνια λοίμωξη από HBV θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Έρπης ζωστήρ

Οι ιατροί θα πρέπει να εκπαιδεύουν τους ασθενείς σχετικά με τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα του έρπητα ζωστήρα, υποδεικνύοντας ότι θα πρέπει να επιδιώκεται θεραπεία το νωρίτερο δυνατό.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Έχει αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) κατά τη θεραπεία με Jakavi. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη επαγρύπνηση για τον εντοπισμό συμπτωμάτων που υποδηλώνουν PML, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα ή σημεία). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ή επιδείνωση κάποιου από αυτά τα συμπτώματα ή σημεία, και εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα/σημεία, θα πρέπει να εξετάζεται η παραπομπή σε νευρολόγο και η εφαρμογή κατάλληλων μέτρων διαγνωστικού χαρακτήρα για PML. Εάν υπάρχει υποψία για PML, η περαιτέρω χορήγηση πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί η PML.

Ανωμαλίες ή αυξήσεις λιπιδίων

Η θεραπεία με Jakavi έχει συσχετισθεί με αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, περιλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Συνιστάται παρακολούθηση των λιπιδίων και θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σύμφωνα με κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Μείζονα καρδιακά συμβάματα (MACE)

Σε μια μεγάλη τυχαioποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασινίμπης (άλλος ένας αναστολέας των κινασών Janus) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, μεγαλύτερο ποσοστό MACE, οριζόμενων ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, παρατηρήθηκε με τοφασινίμπη συγκριτικά με τους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Έχουν αναφερθεί MACE σε ασθενείς που λάμβαναν Jakavi. Πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Jakavi, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, ειδικά για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι καπνιστές κατά το παρόν ή ήταν μακροχρόνιοι ασθενείς στο παρελθόν και ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Θρόμβωση

Σε μια μεγάλη τυχαioποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασινίμπης (άλλος ένας αναστολέας των κινασών Janus) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, δοσοεξαρτώμενο αυξημένο ποσοστό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE), περιλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), παρατηρήθηκε με τοφασινίμπη συγκριτικά με τους αναστολείς TNF.

Επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Jakavi. Σε ασθενείς με MF και PV που λάμβαναν Jakavi σε κλινικές μελέτες, τα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν παρόμοια στους ασθενείς που λάμβαναν το Jakavi και σε αυτούς σε θεραπεία ελέγχου.

Πριν από την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Jakavi, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τον κάθε ασθενή, ειδικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (βλ. Παράγραφο 4.4 «Μείζονα καρδιακά συμβλήματα (MACE)»).

Ασθενείς με συμπτώματα θρόμβωσης θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά καταλλήλως.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασινίμπης (άλλος ένας αναστολέας των κινασών Janus) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, μεγαλύτερο ποσοστό κακοηθειών, συγκεκριμένα καρκίνος του πνεύμονα, λέμφωμα και μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) παρατηρήθηκε με τοφασινίμπη συγκριτικά με τους αναστολείς TNF.

Λέμφωμα και άλλες κακοήθειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς των κινασών Janus, περιλαμβανομένου του Jakavi.

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος (NMSCs), περιλαμβανομένου του βασικοκυτταρικού, του πλακώδους καρκινώματος και του καρκινώματος κυττάρων Merkel, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ρουξολιτινίμπη. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με MF και PV είχαν ιστορικό εκτεταμένης θεραπείας με υδροξυουρία και προηγούμενου NMSC ή προ-κακοήθων δερματικών βλαβών. Περιοδική δερματική εξέταση συνιστάται για ασθενείς, οι οποίοι είναι σε κίνδυνο για δερματικό καρκίνο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αρχική δόση του Jakavi θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Για τους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, η αρχική δόση θα πρέπει να βασίζεται στον αριθμό αιμοπεταλίων για τους ασθενείς με MF, ενώ η συνιστώμενη αρχική δόση για τους ασθενείς με PV είναι μια εφάπαξ δόση των 10 mg (βλ. παράγραφο 4.2). Οι επόμενες δόσεις (εφάπαξ δόση των 20 mg ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους σε ασθενείς με MF. Εφάπαξ δόση των 10 mg ή δύο δόσεις των 5 mg χορηγούμενες με διαφορά 12 ωρών μεταξύ τους σε ασθενείς με PV) θα πρέπει να χορηγούνται μόνο κατά τις ημέρες της αιμοδιύλισης μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης. Επιπλέον τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται με προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. Στους ασθενείς με GvHD με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση του Jakavi θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50% (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αρχική δόση του Jakavi θα πρέπει να μειώνεται περίπου κατά 50% στους ασθενείς με MF και PV και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επιπλέον τροποποιήσεις στη δοσολογία θα πρέπει να βασίζονται στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Στους ασθενείς με GvHD και ηπατική δυσλειτουργία που δεν σχετίζεται με τη GvHD, η αρχική δόση του Jakavi θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50% (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ηπατική δυσλειτουργία κατά τη λήψη της ρουξολιτινίμπης, θα πρέπει να πραγματοποιήσουν πλήρη αιματολογική εξέταση, περιλαμβανομένου του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου, να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε μία ή δύο εβδομάδες για τις πρώτες 6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ρουξολιτινίμπη και εν συνεχεία όπως ενδείκνυται κλινικά μόλις σταθεροποιηθούν η ηπατική λειτουργία και οι αιματολογικές εξετάσεις.

Αλληλεπιδράσεις

Στην περίπτωση που το Jakavi πρόκειται να συγχωρηγηθεί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διπλούς αναστολείς των ενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη), η μονάδα δόσης θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Κατά τη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 ή διπλών αναστολέων των ενζύμων CYP2C9 και CYP3A4, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση (π.χ. δύο φορές την εβδομάδα) των αιματολογικών παραμέτρων και κλινικών σημείων και συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που σχετίζονται με τη ρουξολιτινίμη.

Η ταυτόχρονη χρήση κυταρρομειωτικών θεραπειών με το Jakavi έχει συσχετισθεί με αντιμετωπίσιμη κυτταροπενία (βλ. παράγραφο 4.2 για τροποποιήσεις της δόσης κατά την κυτταροπενία).

Επιδράσεις απόσυρσης

Κατόπιν προσωρινής ή μόνιμης διακοπής του Jakavi, τα συμπτώματα MF μπορεί να επανέλθουν μέσα σε χρονικό διάστημα περίπου μιας εβδομάδας. Υπήρξαν περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι διέκοψαν οριστικά το Jakavi και παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως παρουσία οξείας παρεμπίπτουσας πάθησης. Δεν έχει εξακριβωθεί εάν η απότομη διακοπή του Jakavi συνέβαλε στην εκδήλωση αυτών των συμβαμάτων. Εκτός αν απαιτείται απότομη διακοπή, θα πρέπει να εξετάζεται η βαθμιαία μείωση της δόσης του Jakavi, αν και η χρησιμότητα της βαθμιαίας μείωσης δεν έχει αποδειχθεί.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Jakavi περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρους ανεπάρκειας λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ρουξολιτινίμη αποβάλλεται μέσω μεταβολισμού με καταλύτες το CYP3A4 και CYP2C9. Επομένως, φαρμακευτικά προϊόντα που αποκλείουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στην έκθεση στη ρουξολιτινίμη.

Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης της ρουξολιτινίμης

Αναστολείς του CYP3A4

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (όπως μεταξύ άλλων, μπόσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, mibefradil, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ποσακοναζόλη, σακίναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη)

Σε υγιείς εθελοντές η συγχωρήγηση της ρουξολιτινίμης (10 mg εφάπαξ δόση) με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, την κετοκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 33% και 91% της διάρκειας AUC και της C_{max} της ρουξολιτινίμης αντίστοιχα, σε σχέση με τη ρουξολιτινίμη μεμονωμένα. Η ημίσεια ζωή παρατάθηκε από 3,7 σε 6,0 ώρες με την ταυτόχρονη χορήγηση της κετοκοναζόλης.

Όταν η ρουξολιτινίμη χορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, η μονάδα δόσης της ρουξολιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (π.χ. δυο φορές την εβδομάδα) για συμβάντα κυτταροπενίας και η δόση να τιτλοποιείται με βάση την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Διπλοί αναστολείς CYP3A4 και CYP2C9

Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση της ρουξολιτινίμης (10 mg εφάπαξ δόση) με ένα διπλό αναστολέα CYP2C9 και CYP3A4, τη φλουκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 47% και 232% της διάμεσης AUC και της C_{max} της ρουξολιτινίμης, αντίστοιχα, σε σχέση με τη ρουξολιτινίμη μεμονωμένα.

Πρέπει να αξιολογηθεί η μείωση της δόσης κατά 50% κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι διπλοί αναστολείς των ενζύμων CYP3A4 και CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη). Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση της ρουξολιτινίμης με δόσεις φλουκοναζόλης μεγαλύτερες των 200 mg την ημέρα.

Επαγωγείς ενζύμων

Επαγωγείς του CYP3A4 (όπως, μεταξύ άλλων αβασιμίβη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπίνη (ριφαμπικίνη), υπερικόν το διάτρητο (Hypericum perforatum))

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να τιτλοποιείται με βάση την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε υγιείς εθελοντές που χορηγήθηκε ρουξολιτινίμη (50 mg εφάπαξ δόση) μετά από ριφαμπικίνη (600 mg ημερήσια δόση για 10 ημέρες), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, η AUC της ρουξολιτινίμης ήταν χαμηλότερη κατά 70% από ότι μετά τη χορήγηση της ρουξολιτινίμης μεμονωμένα. Η έκθεση των ενεργών μεταβολιτών της ρουξολιτινίμης ήταν αμετάβλητη. Συνολικά, η φαρμακοδυναμική δράση της ρουξολιτινίμης ήταν παρόμοια, γεγονός που υποδηλώνει πως η επαγωγή του CYP3A4 είχε ελάχιστη επίδραση στη φαρμακοδυναμική. Παρόλα αυτά, αυτό μπορεί να σχετίζεται με την υψηλή δόση ρουξολιτινίμης έχοντας σαν αποτέλεσμα φαρμακοδυναμική δράση κοντά στην E_{max} . Είναι πιθανό να απαιτείται μια αύξηση της δόσης της ρουξολιτινίμης στον κάθε ασθενή στον οποίο γίνεται έναρξη θεραπείας με ένα ισχυρό επαγωγέα ενζύμου.

Άλλες αλληλεπιδράσεις που θα πρέπει να εξετάζονται οι οποίες επηρεάζουν τη ρουξολιτινίμη

Ήπιοι ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (όπως, μεταξύ άλλων, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, διλτιαζέμη, σιμετιδίνη)

Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση της ρουξολιτινίμης (10 mg εφάπαξ δόση) με 500 mg ερυθρομυκίνης δύο φορές την ημέρα για τέσσερις ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 8% και 27% της διάμεσης AUC και της C_{max} της ρουξολιτινίμης αντίστοιχα, σε σχέση με τη ρουξολιτινίμη μεμονωμένα.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν γίνεται συγχορήγηση της ρουξολιτινίμης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη). Παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμβάντα κυτταροπενίας κατά την έναρξη της θεραπείας με ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4.

Επίδραση της ρουξολιτινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ουσίες που μεταφέρονται από την P-γλυκοπρωτεΐνη ή άλλοι μεταφορείς

Η ρουξολιτινίμη μπορεί να αναστέλλει την P-γλυκοπρωτεΐνη και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP) στο έντερο. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων των μεταφορέων αυτών, όπως dabigatran etexilate, κυκλοσπορίνη, ροσουβαστατίνη και δυνητικά διγοξίνη. Συνιστάται θεραπευτικός φαρμακευτικός έλεγχος (TDM) ή κλινικός έλεγχος των επηρεαζόμενων ουσιών.

Είναι πιθανό ή δυνητική αναστολή της P-gp και της BCRP στο έντερο να μπορεί να ελαχιστοποιηθεί εάν ο χρόνος μεταξύ των χορηγήσεων διατηρηθεί στο μέγιστο δυνατό.

Μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η ρουξολιτινίμη δεν αναστέλλει το μεταβολισμό του από του στόματος υποστρώματος CYP3A4, μιδαζολάμη. Επομένως, δεν αναμένεται αύξηση στην έκθεση σε υποστρώματα CYP3A4, όταν αυτά συνδυάζονται με ρουξολιτινίμη. Μια άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε πως η ρουξολιτινίμη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική ενός από του στόματος αντισυλληπτικού που περιέχει ethinylestradiol και levonorgestrel. Επομένως, η αντισυλληπτική δράση του συνδυασμού αυτού, δεν αναμένεται να επηρεαστεί όταν αυτός χορηγείται ταυτόχρονα με ρουξολιτινίμη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από τη χρήση του Jakavi σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η ρουξολιτινίμη έχει εμβρυοτοξική δράση. Δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια. Παρόλα αυτά, τα όρια έκθεσης σε σχέση με την υψηλότερη κλινική δόση ήταν χαμηλά και επομένως τα αποτελέσματα είχαν περιορισμένη σημασία για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως προληπτικό μέτρο, αντενδείκνυται η χρήση του Jakavi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Jakavi. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Jakavi, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ατομική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου με προσεκτική παροχή συμβουλών σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Το Jakavi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3) και επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται όταν αρχίζει η θεραπεία. Δεν είναι γνωστό αν η ρουξολιτινίμη και/ή οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος σε θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ρουξολιτινίμης και των μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της ρουξολιτινίμης στη γονιμότητα. Σε μελέτες με ζώα δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Jakavi δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη κατασταλτική επίδραση. Ωστόσο, οι ασθενείς που παρουσιάζουν ζάλη μετά τη λήψη του Jakavi θα πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Μυελοϊνωση

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν η θρομβοπενία και η αναιμία.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (οποιοδήποτε βαθμού σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες [CTCAE]) περιλαμβάνουν αναιμία (83,8%), θρομβοπενία (80,5%) και ουδετεροπενία (20,8%).

Η αναιμία, η θρομβοπενία και η ουδετεροπενία είναι δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις.

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν μώλωπες (33,3%), λοιπές αιμορραγίες (περιλαμβανομένης της επίσταξης, της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και της αιματουρίας) (24,3%) και ζάλη (21,9%).

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν σαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (40,7%), αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (31,5%) και υπερτριγλυκεριδαιμία (25,2%). Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, δεν παρατηρήθηκε υπερτριγλυκεριδαιμία ή αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης βαθμού 3 ή βαθμού 4 κατά CTCAE, ούτε αύξηση βαθμού 4 κατά CTCAE της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ή υπερχοληστερολαιμία.

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε στο 30,0% των ασθενών.

Αληθής πολυκυτταραιμία

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αναιμία και αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE) περιλαμβάνουν αναιμία (61,8%), θρομβοπενία (25,0%) και ουδετεροπενία (5,3%). Αναιμία και θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE αναφέρθηκαν στο 2,9% και το 2,6%, των ασθενών, αντίστοιχα.

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αύξηση σωματικού βάρους (20,3%), ζάλη (19,4%) και κεφαλαλγία (17,9%).

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές (οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE) που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (45,3%), αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (42,6%), και υπερχοληστερολαιμία (34,7%). Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης βαθμού 4 κατά CTCAE ή υπερχοληστερολαιμία, ενώ παρατηρήθηκε μόνο ένα συμβάν αύξησης βαθμού 4 κατά CTCAE της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης.

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε στο 19,4% των ασθενών.

Οξεία GvHD

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) ήταν θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (έφηβοι από την REACH2 και παιδιατρικοί ασθενείς από την REACH4) ήταν αναιμία, ουδετεροπενία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, υπερχοληστερολαιμία και θρομβοπενία.

Οι αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH2 και REACH4), περιλάμβαναν θρομβοπενία (85,2% και 55,1%), αναιμία (75,0% και 70,8%) και ουδετεροπενία (65,1% και 70,0%), αντίστοιχα. Αναιμία βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 47,7% των ασθενών στη REACH2 και σε 45,8% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα. Θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε 31,3% και 47,7% των ασθενών στη REACH2 και σε 14,6% και 22,4% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε 17,9% και 20,6%

των ασθενών στη REACH2 και σε 32,0% και 22,0% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH2 και REACH4) ήταν λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) (32,3% και 31,4%), σηψαιμία (25,4% και 9,8%), ουρολοιμώξεις (17,9% και 9,8%), υπέρταση (13,4% και 17,6%) και ναυτία (16,4% και 3,9%), αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και ασθενείς στην παιδιατρική ομάδα (REACH2 και REACH4) ήταν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (54,9% και 63,3%), αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (52,3% και 50,0%) και υπερχοληστερολαιμία (49,2% και 61,2%), αντίστοιχα. Η πλειοψηφία ήταν βαθμού 1 και 2, ωστόσο, σε βαθμού 3 αναφέρθηκε αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης σε 17,6% των ασθενών στη REACH2 και 27,3% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα.

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε στο 29,4% των ασθενών στη REACH2 και στο 21,6% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα.

Χρόνια GvHD

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) ήταν αναιμία, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (έφηβοι από τη REACH3 και παιδιατρικοί ασθενείς από τη REACH5) ήταν ουδετεροπενία, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης.

Οι αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH3 και REACH5) περιλάμβαναν αναιμία (68,6% και 49,1%), ουδετεροπενία (36,2% και 59,3%) και θρομβοπενία (34,4% και 35,2%), αντίστοιχα. Αναιμία βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 14,8% των ασθενών στη REACH3 και σε 17,0% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε 9,5% και 6,7% των ασθενών στη REACH3 και σε 17,3% και 11,1% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα. Θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν σε 5,9% και 10,7% των ενήλικων και έφηβων ασθενών στη REACH3 και σε 7,7% και 11,1% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH3 και REACH5) ήταν υπέρταση (15,0% και 14,5%) και κεφαλαλγία (10,2% και 18,2%), αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH3 και REACH5) ήταν υπερχοληστερολαιμία (52,3% και 54,9%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (52,2% και 45,5%) και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (43,1% και 50,9%). Η πλειοψηφία ήταν βαθμού 1 και 2, ωστόσο, σε βαθμού 3, παθολογικές εργαστηριακές τιμές αναφέρθηκαν στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών περιλαμβανομένης της αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (14,9%) και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (11,5%).

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε σε 18,1% των ασθενών στη REACH3 και σε 14,5% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ασφάλεια του Jakavi σε ασθενείς με MF αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από δύο μελέτες φάσης 3 (COMFORT-I και COMFORT-II) περιλαμβανομένων δεδομένων από ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη ρουξολιτινίμη (n=301) και ασθενείς

που έλαβαν ρουξολιτινίμη μετά από μετάβαση από τα σκέλη της θεραπείας ελέγχου (n=156). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 30,5 μήνες (εύρος 0,3 έως 68,1 μήνες).

Η ασφάλεια του Jakavi σε ασθενείς με PV αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από δύο μελέτες φάσης 3 (RESPONSE και RESPONSE 2) περιλαμβανομένων δεδομένων από ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη ρουξολιτινίμη (n=184) και ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμη μετά από μετάβαση από τα σκέλη της θεραπείας ελέγχου (n=156). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 41,7 μήνες (εύρος 0,03 έως 59,7 μήνες).

Η ασφάλεια του Jakavi σε ασθενείς με οξεία GvHD αξιολογήθηκε στη 3η φάση της μελέτης REACH2 και στη φάση 2 της μελέτης REACH4. Η REACH2 περιλάμβανε δεδομένα από 201 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στο Jakavi (n=152) και ασθενείς που έλαβαν Jakavi μετά από μετάβαση από τα σκέλη της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας (BAT) (n=49). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 8,9 εβδομάδες (εύρος 0,3 έως 66,1 εβδομάδες). Στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών ηλικίας ≥ 2 ετών (6 ασθενείς στη REACH2 και 45 ασθενείς στη REACH4), η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν 16,7 εβδομάδες (εύρος 1,1 έως 48,9 εβδομάδες).

Η ασφάλεια του Jakavi σε ασθενείς με χρόνια GvHD αξιολογήθηκε στη φάση 3 της μελέτης REACH3 και στη φάση 2 της μελέτης REACH5. Η REACH3 περιλάμβανε δεδομένα από 226 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στο Jakavi (n=165) και ασθενείς που έλαβαν Jakavi μετά από μετάβαση από τα σκέλη της BAT (n=61). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 41,4 εβδομάδες (εύρος 0,7 έως 127,3 εβδομάδες). Στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών ηλικίας ≥ 2 ετών (10 ασθενείς στη REACH3 και 45 ασθενείς στη REACH5), η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν 57,1 εβδομάδες (εύρος 2,1 έως 155,4 εβδομάδες).

Στο πρόγραμμα κλινικών μελετών η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα CTCAE, σύμφωνα με τα οποία βαθμός 1=ήπια, βαθμός 2=μέτρια, βαθμός 3=σοβαρή, βαθμός 4=απειλητική για τη ζωή ή αναπηρία, βαθμός 5=θάνατος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με MF και PV (Πίνακας 6) και οξεία και χρόνια GvHD (Πίνακας 7) παρατίθενται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Μέσα σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 6 Κατηγορία συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις μελέτες φάσης 3 της MF και PV

Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με MF	Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με PV
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Ουρολοιμώξεις ^δ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έρπης ζωστήρας ^δ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πνευμονία	Πολύ συχνές	Συχνές
Σηψαιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Φυματίωση	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας ^ε
Επανενεργοποίηση HBV	Μη γνωστής συχνότητας ^ε	Όχι συχνές

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος^{α,δ}		
Αναιμία^α	-	-
Βαθμού 4 κατά CTCAE ^γ (<6,5g/dl)	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE ^γ (<8,0–6,5g/dl)	Πολύ συχνές	Συχνές
Οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θρομβοπενία^α		
Βαθμού 4 κατά CTCAE ^γ (<25.000/mm ³)	Συχνές	Όχι συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE ^γ (50.000–25.000/mm ³)	Πολύ συχνές	Συχνές
Οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουδετεροπενία^α		
Βαθμού 4 κατά CTCAE ^γ (<500/mm ³)	Συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Βαθμού 3 κατά CTCAE ^γ (<1.000–500/mm ³)	Συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Συχνές
Πανκυτταροπενία^{α, β}	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία (οποιαδήποτε αιμορραγία περιλαμβανομένης της ενδοκρανιακής και της αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, μώλωπας και λοιπές αιμορραγίες)	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μώλωπας	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αιμορραγία από το γαστρεντερικό	Πολύ συχνές	Συχνές
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιπές αιμορραγίες (περιλαμβανομένης της επίσταξης, της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και της αιματοουρίας)	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Υπερχοληστερολαιμία ^α οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερτριγλυκεριδαιμία ^α οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αύξηση σωματικού βάρους	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ζάλη	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Αυξημένη λιπάση, οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μετεωρισμός	Συχνές	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές		
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ^α		
Βαθμού 3 κατά CTCAE ^γ (> 5x – 20 x ULN)	Συχνές	Συχνές
Οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^α		
Οποιοδήποτε βαθμού κατά CTCAE ^γ	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

Αγγειακές διαταραχές		
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
^α Η συχνότητα βασίζεται σε νέες ή επιδεινωμένες παθολογικές εργαστηριακές τιμές σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές.		
^β Η πανκυτταροπενία ορίζεται ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης <100 g/L, αριθμός αιμοπεταλίων <100x10 ⁹ /L και αριθμός ουδετερόφιλων <1,5x10 ⁹ /L (ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων βαθμού 2 εάν ο αριθμός ουδετερόφιλων δεν παρουσιάζεται), ταυτόχρονα στην ίδια εργαστηριακή αξιολόγηση		
^γ Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) έκδοση 3.0, βαθμός 1 = ήπια, βαθμός 2 = μέτρια, βαθμός 3 = σοβαρή, βαθμός 4 = απειλητική για τη ζωή		
^δ Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου περιγράφονται στο κείμενο.		
^ε Η ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου βασίζεται στην εμπειρία μετά την έγκριση του φαρμάκου		

Μετά την οριστική διακοπή οι ασθενείς με MF μπορεί να ξαναεμφανίσουν συμπτώματα MF όπως κόπωση, οστικό πόνο, πυρετό, κνησμό, νυκτερινούς ιδρώτες, συμπτωματική σπληνομεγαλία και απώλεια βάρους. Στις κλινικές για τη MF μελέτες η ολική βαθμολογία των συμπτωμάτων MF επανήλθε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες μετά την οριστική διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 7 Κατηγορία συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες της GvHD

	Οξεία GvHD (REACH2)	Οξεία GvHD (Παιδιατρική ομάδα)	Χρόνια GvHD (REACH3)	Χρόνια GvHD (Παιδιατρική ομάδα)
Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	Κατηγορία συχνότητας	Κατηγορία συχνότητας	Κατηγορία συχνότητας	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
CMV λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE ³	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Δ/E ⁵
Σηψαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	- ⁶	- ⁶
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE ⁴	Πολύ συχνές	Συχνές	- ⁶	- ⁶
Ουρολοιμώξεις	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις από ιό BK	- ⁶	- ⁶	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	- ⁶	- ⁶	Όχι συχνές	Δ/E ⁵
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				
Θρομβοπενία ¹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αναιμία ¹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουδετεροπενία ¹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Πανκυτταροπενία ^{1,2}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	- ⁶	- ⁶
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές				
Υπερχοληστερολαιμία ¹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Συχνές	Δ/E ⁵	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Συχνές	Δ/E ⁵	Όχι συχνές	Συχνές
Αύξηση σωματικού βάρους	- ⁶	- ⁶	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	- ⁶	- ⁶	Δ/E ⁵	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	Όχι συχνές	Δ/E ⁵	Συχνές	Συχνές

Αγγειακές διαταραχές				
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνή	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Αυξημένη λιπάση ¹	₆	₆	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	₆	₆	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	₆	₆	Όχι συχνές	Συχνές
Αυξημένη αμυλάση ¹	₆	₆	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	₆	₆	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	₆	₆	Συχνές	Δ/E^5
Ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές	₆	₆
Βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE	Όχι συχνές	Δ/E^5	₆	₆
Δυσκοιλιότητα	₆	₆	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE	₆	₆	Δ/E^5	Δ/E^5
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ¹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Συχνές	Δ/E^5	Όχι συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ¹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Δ/E^5	Δ/E^5	Όχι συχνές	Δ/E^5
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατινίνης αίματος ¹	₆	₆	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	₆	₆	Συχνές	Δ/E^5
Βαθμού 4 κατά CTCAE	₆	₆	Συχνές	Δ/E^5
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ¹	₆	₆	Πολύ συχνές	Συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	₆	₆	Συχνές	Δ/E^5
Βαθμού 4 κατά CTCAE	₆	₆	Δ/E^5	Δ/E^5
¹ Η συχνότητα βασίζεται σε νέες ή επιδεινωμένες παθολογικές εργαστηριακές τιμές σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. ² Η πανκυτταροπενία ορίζεται ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης <100 g/l, αριθμός αιμοπεταλίων <100 x 10 ⁹ /l και αριθμός ουδετερόφιλων <1.5 x 10 ⁹ /l (ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων βαθμού 2 εάν ο αριθμός ουδετερόφιλων δεν παρουσιάζεται), ταυτόχρονα στην ίδια εργαστηριακή αξιολόγηση. ³ Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) έκδοση 4.03. ⁴ Βαθμού ≥ 3 σηψαιμία περιλαμβάνει 20 (10%) περιστατικά βαθμού 5 στη REACH2. Δεν υπήρξαν βαθμού 5 ανεπιθύμητες ενέργειες στην παιδιατρική ομάδα. ⁵ Δεν εφαρμόζεται: δεν αναφέρθηκαν περιστατικά ⁶ «-»: μη ταυτοποιημένη ανεπιθύμητη ενέργεια σε αυτή την ένδειξη				

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Αναιμία

Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης βαθμού 2 κατά CTCAE ή υψηλότερου αναιμίας, ήταν 1,5 μήνες. Ένας ασθενής (0,3%) διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αναιμίας.

Στους ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμη, οι μέσες μειώσεις της αιμοσφαιρίνης κατέληξαν σε κατώτατη τιμή περίπου 10 g/λίτρο κάτω από την αρχική τιμή μετά από 8 με 12 εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια σταδιακά επανήλθαν για να καταλήξουν σε νέα σταθερή κατάσταση η οποία ήταν

περίπου 5 g/λίτρο κάτω από την αρχική τιμή. Αυτή η εικόνα παρατηρήθηκε σε ασθενείς ανεξάρτητα από το αν είχαν υποβληθεί σε μετάγγιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη COMFORT-I, το 60,6% των ασθενών με MF που έλαβε θεραπεία με Jakavi και το 37,7% των ασθενών με MF που έλαβε εικονικό φάρμακο, υποβλήθηκε σε μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης θεραπείας. Στη μελέτη COMFORT-II το ποσοστό των μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν 53,4% στο σκέλος του Jakavi και 41,1% στο σκέλος με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία.

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο των πιλοτικών μελετών, η αναιμία ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς με PV σε σύγκριση με τους ασθενείς με MF (40,8% έναντι 82,4%). Στον πληθυσμό με PV, συμβάνατα βαθμού 3 και 4 κατά CTCAE αναφέρθηκαν στο 2,7%, ενώ στους ασθενείς με MF η συχνότητα εμφάνισης ήταν 42,56%.

Στις φάσεις 3 μελέτες της οξείας (REACH2) και χρόνιας (REACH3) GvHD, αναιμία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε σε 75,0% και 68,6% των ασθενών, βαθμού 3 κατά CTCAE αναφέρθηκε σε 47,7% και 14,8% των ασθενών αντίστοιχα. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία και χρόνια GvHD, αναιμία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε σε 70,8% και 49,1% των ασθενών, βαθμού 3 κατά CTCAE αναφέρθηκε σε 45,8% και 17,0% των ασθενών, αντίστοιχα.

Θρομβοπενία

Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, στους ασθενείς που εμφάνισαν θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν περίπου 8 εβδομάδες. Η θρομβοπενία ήταν γενικά αναστρέψιμη με μείωση ή διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την επαναφορά των αριθμών αιμοπεταλίων πάνω από 50.000/mm³ ήταν 14 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης περιόδου, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων πραγματοποιήθηκαν στο 4,7% των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμη και στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ελέγχου. Διακοπή της θεραπείας λόγω θρομβοπενίας σημειώθηκε στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμη και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ελέγχου. Οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων 100.000/mm³ έως 200.000/mm³ πριν την έναρξη της θεραπείας με ρουξολιτινίμη παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα θρομβοπενίας βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με τους ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/mm³ (64,2% έναντι 38,5%).

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο των πιλοτικών μελετών, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν θρομβοπενία ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς με PV (16,8%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με MF (69,8%). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής (δηλ., βαθμού 3 και 4 κατά CTCAE) θρομβοπενίας ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με PV (2,7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με MF (11,6%).

Στη φάση 3 μελέτη της οξείας GvHD (REACH2), βαθμού 3 και 4 θρομβοπενία αναφέρθηκε σε 31,3% και 47,7% των ασθενών, αντίστοιχα. Στη φάση 3 μελέτη της χρόνιας GvHD (REACH3), η βαθμού 3 και 4 θρομβοπενία που αναφέρθηκε ήταν χαμηλότερη (5,9% και 10,7%) σε σύγκριση με την οξεία GvHD. Η συχνότητα της βαθμού 3 (14,6%) και (22,4%) θρομβοπενίας στους παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία GvHD ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τη REACH2. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια GvHD, η βαθμού 3 και 4 θρομβοπενία ήταν χαμηλότερη (7,7% και 11,1%) σε σύγκριση με τους παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία GvHD.

Ουδετεροπενία

Στις κλινικές μελέτες φάσης 3, στους ασθενείς με MF που εμφάνισαν θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν περίπου 12 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης περιόδου, προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης λόγω ουδετεροπενίας αναφέρθηκε στο 1,0% των ασθενών και το 0,3% των ασθενών διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω ουδετεροπενίας.

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο των μελετών φάσης 3 σε ασθενείς με PV, αναφέρθηκε ουδετεροπενία σε 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμη σε σύγκριση με 7% στις θεραπείες αναφοράς. Στο σκέλος της ρουξολιτινίμης ένας ασθενής ανέπτυξε ουδετεροπενία βαθμού 4 κατά CTCAE. Η εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμη κατέδειξε 2 ασθενείς που ανέφεραν ουδετεροπενία βαθμού 4 κατά CTCAE.

Στη φάσης 3 μελέτη της οξείας GvHD (REACH2), βαθμού 3 και 4 ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε 17,9% και 20,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Στη φάσης 3 μελέτη της χρόνιας GvHD (REACH3), η βαθμού 3 και 4 ουδετεροπενία που αναφέρθηκε ήταν χαμηλότερη (9,5% και 6,7%) σε σύγκριση με την οξεία GvHD. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα της βαθμού 3 και 4 ουδετεροπενίας ήταν 32,0% και 22,0%, αντίστοιχα, στην οξεία GvHD και 17,3% και 11,1%, αντίστοιχα, στη χρόνια GvHD.

Αιμορραγία

Στις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, αιμορραγικά επεισόδια (περιλαμβανομένων ενδοκρανιακών και γαστρεντερικών, μώλωπων και άλλων αιμορραγικών επεισοδίων) αναφέρθηκαν στο 32,6% των ασθενών που εκτέθηκαν σε ρουξολιτινίμη και στο 23,2% των ασθενών που εκτέθηκαν στη θεραπεία αναφοράς (εικονικό φάρμακο ή καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία). Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 έως 4 ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμη ή θεραπεία αναφοράς (4,7% έναντι 3,1%). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι περισσότεροι ασθενείς με αιμορραγικά επεισόδια ανέφεραν μώλωπες (65,3%). Τα περιστατικά με μώλωπες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμη σε σύγκριση με τη θεραπεία αναφοράς (21,3% έναντι 11,6%). Ενδοκρανιακή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 1% των ασθενών που εκτέθηκαν στη ρουξολιτινίμη και σε 0,9% των ασθενών που εκτέθηκαν στη θεραπεία αναφοράς. Γαστρεντερική αιμορραγία αναφέρθηκε σε 5,0% των ασθενών που εκτέθηκαν στη ρουξολιτινίμη σε σχέση με 3,1% οι οποίοι εκτέθηκαν στη θεραπεία αναφοράς. Άλλα περιστατικά αιμορραγίας (περιλαμβανομένων περιστατικών όπως επίσταξη, μετεγχειρητική αιμορραγία και αιματουρία) αναφέρθηκαν σε 13,3% των ασθενών που έκαναν θεραπεία με ρουξολιτινίμη και 10,3% με θεραπείες αναφοράς.

Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 κλινικών μελετών σε ασθενείς με MF, η συσσωρευτική συχνότητα περιστατικών αιμορραγίας αυξήθηκε αναλογικά με την αύξηση του χρόνου παρακολούθησης. Τα περιστατικά με μώλωπες ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά αιμορραγίας (33,3%). Ενδοκρανιακή και γαστρεντερική αιμορραγία αναφέρθηκαν σε 1,3% και 10,1% των ασθενών αντίστοιχα.

Στη περίοδο σύγκρισης των φάσης 3 κλινικών μελετών σε ασθενείς με PV, αιμορραγικά επεισόδια (περιλαμβάνονται η ενδοκρανιακή αιμορραγία και η αιμορραγία από το γαστρεντερικό, οι μώλωπες και τα λοιπά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκαν στο 16,8% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμη, στο 15,3% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE και 12,0% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE 2. Μώλωπες αναφέρθηκαν στο 10,3% των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμη, 8,1% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE και 2,7% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE 2. Στους ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμη δεν εμφανίστηκε ενδοκρανιακή αιμορραγία ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό. Ένας ασθενής που αντιμετωπίστηκε με ρουξολιτινίμη εμφάνισε βαθμού 3 αιμορραγικό επεισόδιο (μετεγχειρητική αιμορραγία), ενώ δεν αναφέρθηκε αιμορραγία βαθμού 4. Λοιπά αιμορραγικά επεισόδια (περιλαμβανομένων των επεισοδίων όπως επίσταξη, μετεγχειρητική αιμορραγία, ουλορραγία) αναφέρθηκαν στο 8,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμη, στο 6,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE και στο 6,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE 2.

Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 κλινικών μελετών σε ασθενείς με PV, η συσσωρευτική συχνότητα περιστατικών αιμορραγίας αυξήθηκε αναλογικά με την αύξηση του χρόνου παρακολούθησης. Τα περιστατικά με μώλωπες ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά αιμορραγίας (17,4%). Ενδοκρανιακή και γαστρεντερική αιμορραγία αναφέρθηκαν σε 0,3% και 3,5% των ασθενών αντίστοιχα.

Στην περίοδο σύγκρισης της φάσης 3 μελέτης της οξείας GvHD (REACH2), αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 25,0% και 22,0% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμης και στα σκέλη της BAT αντίστοιχα. Οι υπο-κατηγορίες των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ

των θεραπευτικών σκελών: μώλωπες (5,9% στο σκέλος ρουξολιτινίμπης έναντι 6,7% στο σκέλος της BAT), γαστρεντερικά περιστατικά (9,2% έναντι 6,7%) και λοιπά αιμορραγικά περιστατικά (13,2% έναντι 10,7%). Ενδοκρανιακή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,7% των ασθενών στο σκέλος της BAT και σε κανένα ασθενή στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 23,5%. Τα περιστατικά σε $\geq 5\%$ των ασθενών ήταν αιμορραγική κυστίτιδα και επίσταξη (5,9% έκαστο). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Στην περίοδο σύγκρισης της φάσης 3 μελέτης της χρόνιας GvHD (REACH3), αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 11,5% και 14,6% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και στα σκέλη της BAT αντίστοιχα. Οι υπο-κατηγορίες των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των θεραπευτικών σκελών: μώλωπες (4,2% στο σκέλος ρουξολιτινίμπης έναντι 2,5% στο σκέλος της BAT), γαστρεντερικά περιστατικά (1,2% έναντι 3,2%) και λοιπά αιμορραγικά περιστατικά (6,7% έναντι 10,1%). Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 9,1%. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν ήταν επίσταξη, αιματοχεσία, αιμάτωμα, μετεγχειρητική αιμορραγία και δερματική αιμορραγία (1,8% έκαστο). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς με χρόνια GvHD.

Λοιμώξεις

Στις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 για την MF, ουρολοιμώξη βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 1,0% των ασθενών, έρπητας ζωστήρας στο 4,3% και φυματίωση στο 1,0%. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3, η σηψαιμία αναφέρθηκε σε 3% των ασθενών. Μια εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έκαναν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη δεν κατέδειξε αυξητική τάση στη συχνότητα εμφάνισης της σηψαιμίας με την πάροδο του χρόνου.

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο της φάσης 3 μελέτης σε ασθενείς με PV, αναφέρθηκε ένα συμβάν (0,5%) ουρολοιμώξης βαθμού 3 κατά CTCAE και κανένα συμβάν βαθμού 4. Το ποσοστό εμφάνισης έρπητα ζωστήρα ήταν παρόμοιο στους ασθενείς με PV (4,3%) και στους ασθενείς με MF (4,0%). Αναφέρθηκε μια περίπτωση μεθερπητικής νευραλγίας βαθμού 3 κατά CTCAE μεταξύ των ασθενών με PV. Πνευμονία αναφέρθηκε σε 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη σε σύγκριση με 1,6% των ασθενών στις θεραπείες αναφοράς. Κανένας ασθενής στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης δεν ανέφερε σηψαιμία ή φυματίωση.

Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 κλινικών μελετών στην PV, οι συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν ουρολοιμώξη (11,8%), έρπητας ζωστήρας (14,7%) και πνευμονία (7,1%). Σηψαιμία αναφέρθηκε σε 0,6% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέφερε φυματίωση κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση.

Στη φάσης 3 μελέτη της οξείας GvHD (REACH2), κατά την περίοδο σύγκρισης, αναφέρθηκε ουρολοιμώξη στο 9,9% (βαθμού ≥ 3 , 3,3%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 10,7% (βαθμού ≥ 3 , 6,0%) στο σκέλος της BAT. Αναφέρθηκαν λοιμώξεις CMV στο 28,3% (βαθμού ≥ 3 , 9,3%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 24,0% (βαθμού ≥ 3 , 10,0%) στο σκέλος της BAT. Περιστατικά σηψαιμίας αναφέρθηκαν στο 12,5% (βαθμού ≥ 3 , 11,1%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 8,7% (βαθμού ≥ 3 , 6,0%) στο σκέλος της BAT. Αναφερθηκαν λοιμώξεις από ιό BK μόνο στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε 3 ασθενείς με ένα περιστατικό βαθμού 3. Κατά την εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη, αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις στο 17,9% (βαθμού ≥ 3 , 6,5%) των ασθενών και CMV λοιμώξεις στο 32,3% (βαθμού ≥ 3 , 11,4%) των ασθενών. CMV λοίμωξη με συμμετοχή οργάνων παρουσιάστηκε σε πάρα πολύ λίγους ασθενείς. CMV κολίτιδα, CMV εντερίτιδα και CMV γαστρεντερική λοίμωξη οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκαν σε τέσσερις, δύο και ένα ασθενείς, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν περιστατικά σηψαιμίας οποιουδήποτε βαθμού, περιλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας, στο 25,4% (βαθμού ≥ 3 , 21,9%) των ασθενών. Περιστατικά ουρολοιμώξεων και σηψαιμίας αναφέρθηκαν με χαμηλότερη συχνότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία GvHD (9,8%) σε σύγκριση με τους ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Λοιμώξεις με CMV αναφέρθηκαν σε 31,4% των παιδιατρικών ασθενών (βαθμού 3, 5,9%).

Στη φάσης 3 μελέτη της χρόνιας GvHD (REACH3), κατά την περίοδο σύγκρισης, αναφέρθηκε ουρολοιμώξη στο 8,5% (βαθμού ≥ 3 , 1,2%) των ασθενών στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης σε σύγκριση με 6,3% (βαθμού ≥ 3 , 1,3%) στο σκέλος της BAT. Αναφερθήκαν λοιμώξεις από ιό BK στο 5,5% (βαθμού ≥ 3 , 0,6%) των ασθενών στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης σε σύγκριση με 1,3% στο σκέλος της BAT. Αναφέρθηκαν λοιμώξεις CMV στο 9,1% (βαθμού ≥ 3 , 1,8%) των ασθενών στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης σε σύγκριση με 10,8% (βαθμού ≥ 3 , 1,9%) στο σκέλος της BAT. Περιστατικά σηψαιμίας αναφέρθηκαν στο 2,4% (βαθμού ≥ 3 , 2,4%) των ασθενών στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης σε σύγκριση με 6,3% (βαθμού ≥ 3 , 5,7%) στο σκέλος της BAT. Κατά την εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουζολιτινίμπη, αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις από ιό BK στο 9,3% (βαθμού ≥ 3 , 1,3%) και 4,9% (βαθμού ≥ 3 , 0,4%) των ασθενών αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν CMV λοιμώξεις και περιστατικά σηψαιμίας στο 8,8% (βαθμού ≥ 3 , 1,3%) και 3,5% (βαθμού ≥ 3 , 3,5%) των ασθενών αντίστοιχα. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια GvHD, ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 5,5% (βαθμού 3, 1,8%) των ασθενών και λοίμωξη με τον ιό BK αναφέρθηκε σε 1,8% (όχι βαθμού ≥ 3) των ασθενών. Λοιμώξεις με CMV παρατηρήθηκαν σε 7,3% (όχι βαθμού ≥ 3) των ασθενών.

Αυξημένη λιπάση

Κατά την περίοδο τυχαιοποίησης της μελέτης RESPONSE, η επιδείνωση των τιμών λιπάσης ήταν υψηλότερη στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, κυρίως λόγω των διαφορών μεταξύ του βαθμού 1 αυξήσεων (18,2% έναντι 8,1%). Οι αυξήσεις βαθμού ≥ 2 ήταν όμοιες μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Στη RESPONSE 2, οι συχνότητες ήταν συγκρίσιμες αναμεταξύ του σκέλους ρουζολιτινίμπης και ελέγχου (10,7% έναντι 8%). Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 PV μελετών, 7,4% και 0,9% των ασθενών ανέφεραν αυξήσεις λιπάσης βαθμού 3 και βαθμού 4. Δεν αναφέρθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας ταυτόχρονα με τις αυξημένες τιμές λιπάσης.

Στις μελέτες φάσης 3 στην MF, οι αυξημένες τιμές λιπάσης αναφέρθηκαν σε 18,7% και 19,3% των ασθενών στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης συγκριτικά με 16,6% και 14,0% στο σκέλος ελέγχου στις μελέτες COMFORT-I και COMFORT-II, αντίστοιχα. Στους ασθενείς με αυξημένες τιμές λιπάσης, δεν αναφέρθηκαν ταυτόχρονα σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας.

Στην περίοδο σύγκρισης της φάσης 3 μελέτης της οξείας GvHD (REACH2), έχουν αναφερθεί νέες ή επιδεινωμένες τιμές λιπάσης στο 19,7% των ασθενών στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης σε σύγκριση με 12,5% (βαθμού ≥ 3 , 6,0%) στο σκέλος της BAT, οι ανάλογες βαθμού 3 (3,1% έναντι 5,1%) και βαθμού 4 (0% έναντι 0,8%) αυξήσεις ήταν όμοιες. Κατά την εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουζολιτινίμπη, αναφέρθηκαν αυξημένες τιμές λιπάσης σε 32,2% των ασθενών, βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκαν στο 8,7% και 2,2% των ασθενών αντίστοιχα. Αυξημένη λιπάση αναφέρθηκε σε 20,4% των παιδιατρικών ασθενών (βαθμού 3 και 4: 8,5% και 4,1%, αντίστοιχα).

Στην περίοδο σύγκρισης της φάσης 3 μελέτης της χρόνιας GvHD (REACH3), έχουν αναφερθεί νέες ή επιδεινωμένες τιμές λιπάσης στο 32,1% των ασθενών στο σκέλος της ρουζολιτινίμπης σε σύγκριση με 23,5% (βαθμού ≥ 3 , 6,0%) στο σκέλος της BAT, οι ανάλογες βαθμού 3 (10,6% έναντι 6,2%) και βαθμού 4 (0,6% έναντι 0%) αυξήσεις ήταν όμοιες. Κατά την εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουζολιτινίμπη, αναφέρθηκαν αυξημένες τιμές λιπάσης σε 35,9% των ασθενών, βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκαν στο 9,5% και 0,4% των ασθενών αντίστοιχα. Αυξημένη λιπάση αναφέρθηκε με χαμηλότερη συχνότητα (20,4%, βαθμού 3 και 4: 3,8% και 1,9%, αντίστοιχα) σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αυξημένη συστολική πίεση αίματος

Στις πιλοτικές κλινικές μελέτες φάσης 3 στην MF παρατηρήθηκε μια αύξηση 20 mmHg ή περισσότερο σε σχέση με την αρχική συστολική πίεση του αίματος, σε 31,5% των ασθενών σε τουλάχιστον μια επίσκεψη συγκριτικά με 19,5% των ασθενών σε θεραπεία ελέγχου. Στην COMFORT-I (ασθενείς MF) η μέση αύξηση της συστολικής πίεσης αίματος με βάση την αρχική ήταν 0 έως 2 mmHg με ρουζολιτινίμπη έναντι μιας μείωσης 2 έως 5 mmHg στο σκέλος με εικονικό φάρμακο. Στην COMFORT-II οι μέσες τιμές έδειξαν μικρή διαφορά μεταξύ των ασθενών με MF σε θεραπεία με Jakavi και των ασθενών με MF σε θεραπεία ελέγχου.

Κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της πιλοτικής μελέτης σε ασθενείς με PV, η μέση συστολική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε κατά 0,65 mmHg στο σκέλος της ρουζολιτινίμης, έναντι μιας μείωσης κατά 2 mmHg στο σκέλος της BAT.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς

Έγινε ανάλυση για την ασφάλεια σε ένα σύνολο 106 ασθενών ηλικίας 2 έως <18 ετών με GvHD: 51 ασθενείς (45 ασθενείς στη REACH4 και 6 ασθενείς στη REACH2) σε μελέτες οξείας GvHD και 55 ασθενείς (45 ασθενείς στη REACH5 και 10 ασθενείς στη REACH3) σε μελέτες χρόνιας GvHD. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρουζολιτινίμη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Έγινε ανάλυση για την ασφάλεια σε ένα σύνολο 29 ασθενών στη μελέτη REACH2 και 25 ασθενείς στη μελέτη REACH3 ηλικίας >65 ετών που έλαβαν θεραπεία με ρουζολιτινίμη. Συνολικά, δεν ταυτοποιήθηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας των ασθενών >65 ετών είναι γενικά συνεπές με αυτό των ασθενών ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερδοσολογία στο Jakavi. Εφάπαξ δόσεις μέχρι 200 mg έχουν χορηγηθεί με αποδεκτή οξεία ανοχή. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων που είναι υψηλότερες από τη συνιστώμενη σχετίζεται με αυξημένη μυελοκαταστολή που περιλαμβάνει λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία. Θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να ενισχύσει την αποβολή της ρουζολιτινίμης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EJ01

Μηχανισμός δράσης

Η ρουζολιτινίμη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των σχετιζόμενων με τις κινάσες Janus (JAK) JAK1 και JAK2 (τιμές IC₅₀ της τάξεως των 3,3 nM και 2,8 nM για τα ένζυμα JAK1 και JAK2

αντίστοιχα). Αυτές μεσολαβούν και επιτυγχάνουν τη σηματοδότηση ενός αριθμού κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων οι οποίοι είναι σημαντικοί για την αιμοποίηση και την ανοσοποιητική λειτουργία.

Η MF και η PV είναι μυελοϋπερπλαστικές νεοπλασίες οι οποίες είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με απορρύθμιση της μεταγωγής σημάτων των JAK1 και JAK2. Η βάση για την απορρύθμιση πιστεύεται ότι περιλαμβάνει υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων κυτοκινών τα οποία ενεργοποιούν την οδό JAK-STAT, μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπερλειτουργία όπως JAK2V617F και αδρανοποίηση αρνητικών ρυθμιστικών μηχανισμών. Οι ασθενείς με MF παρουσιάζουν απορυθμισμένη μεταγωγή σημάτων ανεξάρτητα από την κατάσταση μεταλλάξεων AK2V617F. Μεταλλάξεις ενεργοποίησης στο JAK2 (V617F ή εξόνιο 12) ανευρίσκονται σε >95% των ασθενών με PV.

Η ρουξολιτινίμη αναστέλλει τη μεταγωγή σημάτων JAK-STAT και τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών μοντέλων αιματολογικών κακοηθειών που εξαρτώνται από κυτοκίνες, καθώς επίσης και των κυττάρων Ba/F3 που έχουν καταστεί ανεξάρτητα των κυτοκινών, εκφράζοντας τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη JAK2V617F με IC₅₀ που κυμαίνεται από 80 έως 320 nM.

Οι οδοί μεταγωγής σημάτων JAK-STAT παίζουν ένα ρόλο στη ρύθμιση των ανάπτυξης, τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση αρκετών τύπων ανοσοποιητικών κυττάρων που είναι σημαντικά για την παθογένεση της GnHD.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ρουξολιτινίμη αναστέλλει την προκαλούμενη από την κυτοκίνη φωσφορυλίωση STAT3 στο ολικό αίμα υγιών ατόμων, ασθενών με MF και ασθενών με PV. Η ρουξολιτινίμη οδήγησε σε μέγιστη αναστολή της φωσφορυλίωσης STAT3 2 ώρες μετά τη χορήγηση, η οποία επανήλθε στην αρχική τιμή σε 8 ώρες τόσο στα υγιή άτομα όσο και στους ασθενείς με MF, υποδηλώνοντας ότι δεν υπήρχε συσσώρευση ούτε του μητρικού φαρμάκου ούτε των ενεργών μεταβολιτών.

Οι αρχικές αυξήσεις σε φλεγμονώδεις δείκτες που σχετίζονται με ιδιοσυγκρασιακά συμπτώματα όπως ο TNFα, η IL-6 και η CRP σε άτομα με MF μειώθηκαν μετά από θεραπεία με ρουξολιτινίμη. Οι ασθενείς με MF με την πάροδο του χρόνου δεν έγιναν ανθεκτικοί στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της θεραπείας με ρουξολιτινίμη. Ομοίως, οι ασθενείς με PV επίσης παρουσιάζονται με αρχικές αυξήσεις σε φλεγμονώδεις δείκτες και αυτοί οι δείκτες μειώθηκαν κατόπιν θεραπείας με ρουξολιτινίμη.

Σε μια ενδεδειγμένη μελέτη του QT σε υγιή άτομα, δεν υπήρχε καμία ένδειξη δράσης της ρουξολιτινίμης όσον αφορά την παράταση του QT/QTc με χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως το υπερθεραπευτικό επίπεδο των 200 mg, υποδεικνύοντας ότι η ρουξολιτινίμη δεν έχει καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μυελοϊνωση

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 (COMFORT-I και COMFORT-II) σε ασθενείς με MF (πρωτοπαθή MF, MF μετά από αληθή πολυκυτταραιμία, ή MF μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση). Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς παρουσίασαν ψηλαφητή σπληνομεγαλία τουλάχιστον 5 cm κάτω από το όριο του πλευρικού τόξου και ενδιάμεση κατηγορία κινδύνου-2 ή υψηλού κινδύνου με βάση τα Κριτήρια Ομοφωνίας της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG). Η αρχική δόση του Jakavi βασίστηκε στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 100.000/\text{mm}^3$ δεν πληρούσαν τη προϋπόθεση για συμμετοχή στις μελέτες COMFORT) αλλά 69 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη EXPAND, μια φάσης 1b, ανοικτή μελέτη εύρεσης δοσολογίας σε ασθενείς με MF (πρωτοπαθή MF, MF μετά από αληθή πολυκυτταραιμία, ή MF μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση) και βασικό αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 50.000 και $< 100.000/\text{mm}^3$.

Η COMFORT-I ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 309 ασθενείς οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή δεν ήταν υποψήφιοι για τη διαθέσιμη θεραπεία. Το κύριο

καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέτυχε $\geq 35\%$ μείωση του αρχικού όγκου του σπληνός κατά την εβδομάδα 24 όπως μετρήθηκε με MRI ή CT.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το χρόνο διατήρησης μιας μείωσης $\geq 35\%$ του αρχικού όγκου του σπληνός, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν $\geq 50\%$ μείωση στην ολική βαθμολογία των συμπτωμάτων, μεταβολή της ολικής βαθμολογίας των συμπτωμάτων από την αρχική έως την εβδομάδα 24 όπως μετρήθηκε με το τροποποιημένο ημερολόγιο - Έντυπο Αξιολόγησης Συμπτωμάτων MF (MFSAF) v2.0 καθώς και τη συνολική επιβίωση.

Η COMFORT-II ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη που περιελάμβανε 219 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν ρουξολιτινίμη έναντι της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας. Στο σκέλος με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία, το 47% των ασθενών έλαβε υδροξουρία και το 16% των ασθενών έλαβε γλυκοκορτικοειδή. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέτυχε μείωση $\geq 35\%$ του αρχικού όγκου του σπληνός κατά την εβδομάδα 48, όπως αξιολογήθηκε με Μαγνητική Τομογραφία (MRI) ή Αξονική Τομογραφία (CT).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε μείωση $\geq 35\%$ του όγκου του σπληνός από τον αρχικό την εβδομάδα 24 και ο χρόνος διατήρησης μιας μείωσης $\geq 35\%$ από τον αρχικό όγκο του σπληνός.

Στην COMFORT-I και COMFORT-II, τα βασικά δημογραφικά και τα σχετικά με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της θεραπείας.

Πίνακας 8 Ποσοστό ασθενών με μείωση $\geq 35\%$ του αρχικού όγκου του σπληνός κατά την εβδομάδα 24 στην COMFORT-I και κατά την εβδομάδα 48 στην COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi N=155	Εικονικό φάρμακο (N=153)	Jakavi (N=144)	Καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (N=72)
Χρονικά σημεία	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
Αριθμός (%) των ατόμων με όγκο σπληνός μειωμένο κατά $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% διαστήματα εμπιστοσύνης	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-τιμή	<0,0001		<0,0001	

Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του Jakavi πέτυχε μείωση $\geq 35\%$ του αρχικού όγκου του σπληνός (Πίνακας 8) ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία μετάλλαξης JAK2V617F (Πίνακας 9) ή τον υπότυπο της νόσου (πρωτοπαθής MF, MF μετά από αληθή πολυκυτταραιμία, MF μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση).

Πίνακας 9 Ποσοστό ασθενών με μείωση $\geq 35\%$ του αρχικού όγκου του σπλήνα με βάση την κατάσταση μετάλλαξης JAK (ρύθμιση ασφαλείας)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Εικονικό Φάρμακο		Jakavi		Καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία	
Κατάσταση μετάλλαξης JAK	Θετικό (N=113) n (%)	Αρνητικό (N=40) n (%)	Θετικό (N=121) n (%)	Αρνητικό (N=27) n (%)	Θετικό (N=110) n (%)	Αρνητικό (N=35) n (%)	Θετικό (N=49) n (%)	Αρνητικό (N=20) n (%)
Αριθμός (%) ασθενών με μείωση του όγκου του σπλήνα κατά $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Χρονική στιγμή	Μετά από 24 εβδομάδες				Μετά από 48 εβδομάδες			

Η πιθανότητα διατήρησης της ανταπόκρισης του σπληνός ($\geq 35\%$ μείωση) στο Jakavi για τουλάχιστον 24 εβδομάδες ήταν 89% στην COMFORT-I και 87% στην COMFORT-II. Το 52% διατήρησε την ανταπόκριση του σπληνός για τουλάχιστον 48 εβδομάδες στην COMFORT-II.

Στην COMFORT-I, το 45,9% των ασθενών στην ομάδα του Jakavi πέτυχαν $\geq 50\%$ βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας των συμπτωμάτων την εβδομάδα 24 (μετράται με τη χρήση του ημερολογίου MFSAF v2.0) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με το 5,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$ με χρήση του ελέγχου χ^2). Η μέση μεταβολή της γενικής κατάστασης της υγείας την εβδομάδα 24, βάσει EORTC QLQ C30 ήταν +12,3 για το Jakavi και -3,4 για το εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Στην COMFORT-I, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 34,3 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμης ήταν 27,1% έναντι 35,1% στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. HR 0,687, 95% CI 0,459, 1,029, $p = 0,0668$.

Στην COMFORT-I, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 61,7 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμης ήταν 44,5% (69 από 155 ασθενείς) έναντι 53,2% (82 από 154) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος θανάτου μειώθηκε κατά 31% στο σκέλος της ρουξολιτινίμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR 0,69, 95% CI 0,50, 0,96, $p = 0,025$).

Στην COMFORT-II, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 34,7 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ρουξολιτινίμη ήταν 19,9% έναντι 30,1% στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία (BAT), HR 0,48, 95% CI 0,28, 0,85, $p = 0,009$. Και στις δύο μελέτες, τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτων που σημειώθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμης προέκυψαν κυρίως από τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από τις υποομάδες μετά από αληθή πολυκυτταραιμία και μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση.

Στην COMFORT-II, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 55,9 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμης ήταν 40,4% (59 από 146 ασθενείς) έναντι 47,9% (35 από 73 ασθενείς) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία (BAT). Ο κίνδυνος θανάτου μειώθηκε κατά 33% στο σκέλος της ρουξολιτινίμης σε σύγκριση με το σκέλος της BAT (HR 0,67, 95% CI 0,44, 1,02, $p = 0,062$).

Αληθής πολυκυτταραιμία

Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης 3 (RESPONSE) σε 222 ασθενείς με PV οι οποίοι εμφάνιζαν αντοχή ή δυσανεξία σε

υδροξυουρία που ορίζεται με βάση τα δημοσιευμένα κριτήρια της διεθνούς ομάδας εργασίας του Ευρωπαϊκού Δικτύου για τη Λευχαιμία (ELN). 110 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και 112 ασθενείς στο σκέλος της BAT. Η αρχική δόση του Jakavi είναι 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα. Εν συνεχεία οι δόσεις προσαρμόστηκαν σε κάθε ασθενή με βάση την ανοχή και την αποτελεσματικότητα με μέγιστη δόση τα 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα. Η BAT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σε ατομική βάση για κάθε ασθενή και περιελάμβανε υδροξυουρία (59,5%), ιντερφερόνη/πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (11,7%), αναγρελίδη (7,2%), pirarubicin (1,8) και παρατήρηση (15,3%).

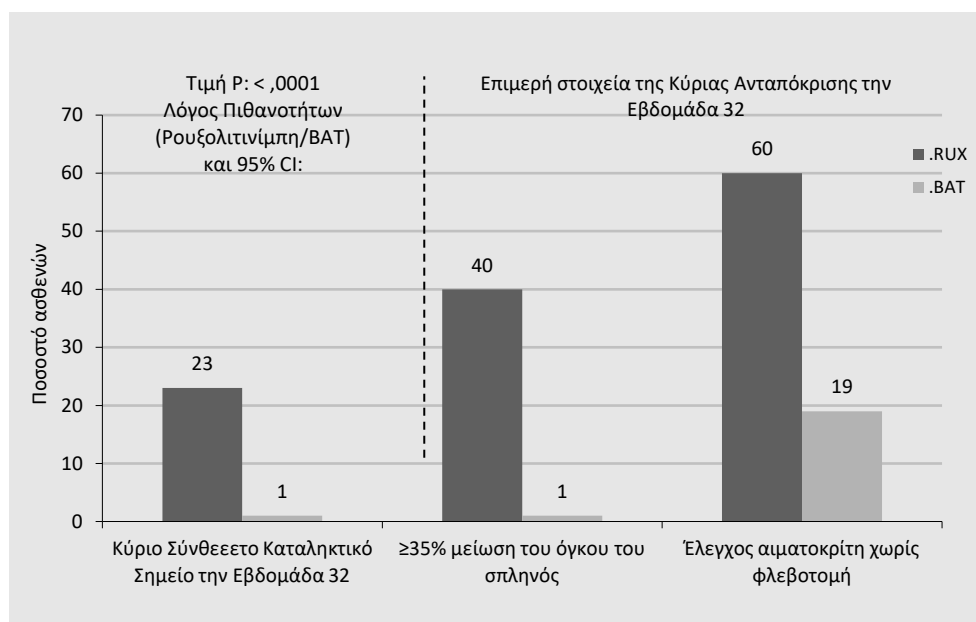
Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος 33 έως 90 έτη). Οι ασθενείς στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης είχαν διάγνωση PV για διάμεσο χρονικό διάστημα 8,2 ετών και είχαν λάβει στο παρελθόν υδροξυουρία για διάμεσο χρονικό διάστημα 3 ετών περίπου. Οι περισσότεροι ασθενείς (>80%) είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον δύο φλεβοτομές τις τελευταίες 24 εβδομάδες πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση. Συγκριτικά δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια επιβίωση και τη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών της νόσου δεν υπάρχουν.

Το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τόσο απουσία καταλληλότητας για διενέργεια φλεβοτομής (έλεγχος HCT) όσο και $\geq 35\%$ μείωση του όγκου του σπληνός την εβδομάδα 32 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Η καταλληλότητα για φλεβοτομή ορίστηκε ως επιβεβαιωμένος HCT $>45\%$, δηλ., τουλάχιστον 3 ποσοστιαίες μονάδες υψηλότερος από τον HCT που λήφθηκε κατά την έναρξη της μελέτης ή επιβεβαιωμένος HCT $>48\%$, ανάλογα με το ποια τιμή ήταν χαμηλότερη. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο και παρέμειναν χωρίς εξέλιξη την εβδομάδα 48, καθώς επίσης και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη αιματολογική ύφεση την εβδομάδα 32.

Η μελέτη πέτυχε τον κύριο στόχο της και ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του Jakavi πέτυχαν το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και κάθε ένα από τα επιμέρους στοιχεία του. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Jakavi (23%) πέτυχαν κύρια ανταπόκριση ($p<0,0001$) σε σύγκριση με τη BAT (0,9%). Έλεγχος του αιματοκρίτη επιτεύχθηκε από το 60% των ασθενών στο σκέλος του Jakavi σε σύγκριση με το 18,8% στο σκέλος της BAT και μείωση του όγκου του σπληνός $\geq 35\%$ επιτεύχθηκε από το 40% των ασθενών στο σκέλος του Jakavi σε σύγκριση με το 0,9% στο σκέλος της BAT (Εικόνα 1).

Επιτεύχθηκαν επίσης και τα δύο βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Jakavi και πέτυχαν πλήρη αιματολογική ύφεση ήταν 23,6% σε σύγκριση με το 8,0% που έλαβαν BAT ($p=0,0013$) και το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Jakavi και πέτυχαν διαρκή κύρια ανταπόκριση την εβδομάδα 48 ήταν 20% σε σύγκριση με το 0,9% που έλαβαν BAT ($p<0,0001$).

Εικόνα 1 Ασθενείς που πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο και στοιχεία του κύριου καταληκτικού σημείου την εβδομάδα 32



Η επιβάρυνση από τα συμπτώματα αξιολογήθηκε με τη χρήση του ηλεκτρονικού ημερολογίου του ασθενούς της συνολικής βαθμολογίας συμπτωμάτων (TSS) MPN-SAF, το οποίο αποτελούταν από 14 ερωτήσεις. Την εβδομάδα 32, το 49% και το 64% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμη πέτυχαν $\geq 50\%$ μείωση της TSS-14 και TSS-5, αντίστοιχα, σε σύγκριση με μόνο το 5% και το 11% των ασθενών που έλαβαν BAT.

Η αντίληψη του θεραπευτικού οφέλους μετρήθηκε με το ερωτηματολόγιο Συνολικής Εντύπωσης του Ασθενούς για τη Μεταβολή (PGIC). Το 66% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμη σε σύγκριση με το 19% που αντιμετωπίστηκαν με BAT ανέφεραν βελτίωση μόλις τέσσερις εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η βελτίωση της αντίληψης του θεραπευτικού οφέλους ήταν επίσης υψηλότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμη την εβδομάδα 32 (78% έναντι 33%).

Έχουν διεξαχθεί πρόσθετες αναλύσεις από τη μελέτη RESPONSE για να εκτιμηθεί η διάρκεια της ανταπόκρισης κατά την εβδομάδα 80 και εβδομάδα 256 μετά την τυχαιοποίηση. Από τους 25 ασθενείς που είχαν πετύχει κύρια ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 32, οι 3 ασθενείς είχαν παρουσιάσει εξέλιξη κατά την εβδομάδα 80 και 6 ασθενείς κατά την εβδομάδα 256. Η πιθανότητα διατήρησης της ανταπόκρισης από την εβδομάδα 32 έως την εβδομάδα 80 και εβδομάδα 256 ήταν 92% και 74% αντίστοιχα (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10 Διάρκεια κύριας ανταπόκρισης κατά τη μελέτη RESPONSE

	Εβδομάδα 32	Εβδομάδα 80	Εβδομάδα 256
Κύρια ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 32* n/N (%)	25/110 (23%)	δ/ε	δ/ε
Ασθενείς που διατήρησαν την κύρια ανταπόκριση	δ/ε	22/25	19/25
Πιθανότητα διατήρησης της κύριας ανταπόκρισης	δ/ε	92%	74%
* Με βάση το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο: απουσία καταλληλότητας για διενέργεια φλεβοτομής (έλεγχος HCT) και μια $\geq 35\%$ μείωση στον όγκο του σπλήνα από την αρχική. δ/ε: δεν εφαρμόζεται			

Διεξήχθη μια δεύτερη τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης 3β (RESPONSE 2) σε 149 ασθενείς με PV οι οποίοι εμφάνιζαν αντοχή ή δυσανεξία σε υδροξυουρία αλλά χωρίς ψηλαφητή σπληνομεγαλία. Το κύριο καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν έλεγχο HCT (απουσία καταλληλότητας για διενέργεια φλεβοτομής) κατά την εβδομάδα 28 επιτεύχθηκε (62,2% στο σκέλος του Jakavi έναντι 18,7% στο σκέλος της BAT). Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη αιματολογική ύφεση κατά την εβδομάδα 28 επίσης επιτεύχθηκε (23,0% στο σκέλος του Jakavi έναντι 5,3% στο σκέλος της BAT).

Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)

Δύο τυχαιοποιημένες φάσης 3, ανοικτές, πολυκεντρικές μελέτες διερεύνησαν το Jakavi σε ασθενείς 12 ετών και άνω με οξεία GvHD (REACH2) και χρόνια GvHD (REACH3) μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (alloSCT) και ανεπαρκή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή και/ή άλλες συστηματικές θεραπείες. Η αρχική δόση του Jakavi ήταν 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Οξεία αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή

Στη REACH2, 309 ασθενείς με βαθμού II έως IV οξείας GvHD με αντίσταση στα κορτικοστεροειδή, τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε Jakavi ή BAT. Οι ασθενείς κατηγοροποιήθηκαν με βάση τη σοβαρότητα της οξείας GvHD κατά τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης. Η αντίσταση στα κορτικοστεροειδή καθορίστηκε όταν οι ασθενείς είχαν εξέλξει μετά από τουλάχιστον 3 ημέρες, απέτυχε η επίτευξη ανταπόκρισης μετά από 7 ημέρες ή απέτυχε η βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών.

Η BAT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σε ατομική βάση για κάθε ασθενή και περιελάμβανε σφαιρίνη αντι-θυμοκυττάρων (ATG), εξωσωματική φωτοαφαίρεση (ECP), μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα (MSC), χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (MTX), μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF), αναστολείς mTOR (εβερόλιμους ή σιρόλιμους), ετανερσέπτη ή ινφλιξιμάμπη.

Επιπρόσθετα στο Jakavi ή στη BAT, οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν την τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Η ρουξολιτινίμη προστέθηκε στη συνεχή χρήση κορτικοστεροειδών και/ή αναστολέων της καλσινευρίνης (CNI) όπως η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους και/ή τοπικές ή εισπνεόμενες θεραπείες με κορτικοστεροειδή ήταν επιτρεπτές σύμφωνα με τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές.

Οι ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως μια άλλη συστηματική θεραπεία εκτός των κορτικοστεροειδών και CNI για την οξεία GvHD πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμμετέχουν στη μελέτη. Επιπρόσθετα με τα κορτικοστεροειδή και τους CNI, επιτρεπόταν η συνέχιση της λήψης της προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μόνο εάν η χρήση της ήταν για σκοπούς προφύλαξης από την οξεία GvHD (δηλ., η αγωγή είχε ξεκινήσει πριν από τη διάγνωση της οξείας GvHD) σύμφωνα με την κοινή ιατρική πρακτική.

Οι ασθενείς σε BAT μπορούσαν να περάσουν σε ρουξολιτινίμη μετά από 28 ημέρες εάν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Αποτυχία επίτευξης του ορισμού του κύριου καταληκτικού σημείου (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση κατά την ημέρα 28^η)
- Έπειτα από απώλεια ανταπόκρισης και επίτευξη των κριτηρίων εξέλιξης, ανάμεικτη ανταπόκριση ή καθόλου ανταπόκριση, καθιστώντας απαραίτητη νέα πρόσθετη συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία για την οξεία GvHD, ΚΑΙ
- Δεν είχαν σημεία/συμπτώματα χρόνιας GvHD.

Η βαθμιαία μείωση του Jakavi ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 56 για τους ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία.

Τα αρχικά δημογραφικά και χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος 12 έως 73 ετών). Η μελέτη περιλάμβανε 2,9%

έφηβους, 59,2% άνδρες και 68,9% λευκούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν κακοήγη υποκείμενη νόσο.

Η σοβαρότητα της οξείας GvHD ήταν βαθμού II σε 34% και 34%, βαθμού III σε 46% και 47% και βαθμού IV σε 20% και 19% στο Jakavi και BAT σκέλος, αντίστοιχα.

Οι λόγοι της ανεπαρκούς ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή στα Jakavi και BAT σκέλη ήταν 1) αποτυχία επίτευξης ανταπόκρισης μετά από 7 ημέρες θεραπείας με κορτικοστεροειδή (46,8% και 40,6%, αντίστοιχα), 2) αποτυχία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών (30,5% και 31,6%, αντίστοιχα) ή 3) εξέλιξη της νόσου μετά από 3 ημέρες θεραπείας (22,7% και 27,7%, αντίστοιχα).

Μεταξύ όλων των ασθενών, τα πιο συνήθη όργανα εμπλεκόμενα με την οξεία GvHD ήταν επιδερμίδα (54,0%) και κάτωτερος γαστρεντερικός σωλήνας (68,3%). Περισσότεροι ασθενείς στο Jakavi σκέλος είχαν οξεία GvHD σχετική με επιδερμίδα (60,4%) και ήπαρ (23,4%), σε σύγκριση με το BAT σκέλος (επιδερμίδα: 47,7% και ήπαρ: 16,1%).

Οι πιο συνήθεις συστηματικές θεραπείες για την οξεία GvHD που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως ήταν τα κορτικοστεροειδή+CNIs (49,4% στο Jakavi σκέλος και 49,0% στο BAT σκέλος).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την ημέρα 28, που ορίστηκε ως το μερίδιο των ασθενών σε κάθε σκέλος με μια ολική ανταπόκριση (OR) ή μερική ανταπόκριση (PR) χωρίς την αναγκαιότητα επιπρόσθετων συστηματικών θεραπειών για μια προγενέστερη εξέλιξη, ανάμεικτη ανταπόκριση ή καθόλου ανταπόκριση με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή ακολουθώντας τα κριτήρια από Harris et al. (2016).

Το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που κατάφεραν μια CR ή PR κατά την ημέρα 28 και διατήρησαν μια CR ή PR κατά την ημέρα 56.

Η REACH2 πέτυχε τον κύριο στόχο της. Το ORR κατά την ημέρα 28 της θεραπείας ήταν υψηλότερη στο Jakavi σκέλος (62,3%) συγκριτικά με το BAT σκέλος (39,4%). Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σκελών (στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel $p < 0,0001$, αμφίπλευρη, OR: 2,64, 95% CI: 1,65, 4,22).

Υπήρχε επίσης ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με πλήρη ανταπόκριση στο Jakavi σκέλος (34,3%) συγκριτικά με το BAT σκέλος (19,4%).

Το ORR κατά την ημέρα 28 ήταν 76% για βαθμού II GvHD, 56% για βαθμού III GvHD και 53% για βαθμού IV GvHD στο σκέλος Jakavi, και 51% για βαθμού II GvHD, 38% για βαθμού III GvHD και 23% για βαθμού IV GvHD στο σκέλος BAT.

Ανάμεσα στους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση κατά την ημέρα 28 στα Jakavi και BAT σκέλη, 2,6% και 8,4% είχαν εξέλιξη της νόσου, αντίστοιχα.

Τα συνολικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης κατά την ημέρα 28 στη REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Συνολική ανταπόκριση	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65, 4,22)			
p-τιμή (αμφίπλευρη)	p < 0,0001			
Πλήρης ανταπόκριση	53 (34,4)		30 (19,4)	
Μερική ανταπόκριση	43 (27,9)		31 (20,0)	

Η μελέτη πέτυχε το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο με βάση την ανάλυση των πρωτογενών δεδομένων. Το διαρκές ORR κατά την ημέρα 56 ήταν 39,6% (95% CI: 31,8, 47,8) στο Jakavi σκέλος και 21,9% (95% CI: 15,7, 29,3) στο BAT σκέλος. Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών (OR: 2,38, 95% CI: 1,43, 3,94, $p=0,0007$). Το ποσοστό των ασθενών με CR ήταν 26,6% στο Jakavi σκέλος έναντι 16,1% στο BAT σκέλος. Συνολικά, 49 ασθενείς (31,6%) που αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί στο BAT σκέλος μεταφέρθηκαν στο Jakavi σκέλος.

Χρόνια αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή

Στη REACH2, 329 ασθενείς με ήπια ή σοβαρή χρόνια GvHD με αντίσταση στα κορτικοστεροειδή, τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε Jakavi ή BAT. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση τη σοβαρότητα της χρόνιας GvHD κατά τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης. Η αντίσταση στα κορτικοστεροειδή καθορίστηκε όταν οι ασθενείς είχαν έλλειψη ανταπόκρισης ή εξέλιξη της νόσου μετά από 7 ημέρες, ή είχαν επιμονή της νόσου για 4 εβδομάδες ή απέτυχε η βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών.

Η BAT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σε ατομική βάση για κάθε ασθενή και περιελάμβανε εξωσωματική φωτοφαίρεση (ECP), χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (MTX), μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF), αναστολείς mTOR (εβερόλιμους ή σιρόλιμους), ινφλιξιμάμπη, ριτουξιμάμπη, πεντοστατίνη, ιματινίμπη, ή ιμπρουτινίμπη.

Επιπρόσθετα στο Jakavi ή στη BAT, οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν την τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Η συνεχής χρήση κορτικοστεροειδών και CNIs όπως η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους και τοπικές ή εισπνεόμενες θεραπείες με κορτικοστεροειδή ήταν επιτρεπτές σύμφωνα με τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές.

Οι ασθενείς που λάμβαναν προηγούμενως μια άλλη συστηματική θεραπεία εκτός των κορτικοστεροειδών και/ή CNI για την χρόνια GvHD πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμμετέχουν στη μελέτη. Επιπρόσθετα με τα κορτικοστεροειδή και τους CNI, επιτρεπόταν η συνέχιση της λήψης της προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μόνο εάν η χρήση της ήταν για σκοπούς προφύλαξης από τη χρόνια GvHD (δηλ. η αγωγή είχε ξεκινήσει πριν από τη διάγνωση της χρόνιας GvHD) σύμφωνα με την κοινή ιατρική πρακτική.

Οι ασθενείς σε BAT μπορούσαν να περάσουν σε ρουζολιτινίμπη κατά την ημέρα 169 και μετά λόγω της εξέλιξης της νόσου, ανάμεικτη ανταπόκριση, ή αμετάβλητη ανταπόκριση, λόγω τοξικότητας στη BAT, ή λόγω έξαρσης της χρόνιας GvHD.

Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που παρουσιάζουν μετάβαση από οξεία GvHD σε χρόνια GvHD χωρίς τη βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και οποιασδήποτε συστηματικής θεραπείας δεν είναι γνωστή. Η αποτελεσματικότητα στην οξεία ή χρόνια GvHD μετά από έγχυση λεμφοκυττάρων δότη (DLI) και σε ασθενείς που δεν είχαν ανοχή στη θεραπεία με στεροειδή δεν είναι γνωστή.

Η βαθμιαία μείωση του Jakavi ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 169.

Τα αρχικά δημογραφικά και χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 49 έτη (εύρος 12 έως 76 ετών). Η μελέτη περιλάμβανε 3,6% έφηβους, 61,1% άνδρες και 75,4% λευκούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν κακοήγη υποκείμενη νόσο.

Η σοβαρότητα της χρόνιας GvHD με αντίσταση στα κορτικοστεροειδή κατά τη διάγνωση ήταν ισορροπημένη μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας, με 41% και 45% ήπια και 59% και 55% σοβαρή στο Jakavi και BAT σκέλος, αντίστοιχα.

Η ανεπαρκής ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή στο Jakavi και BAT σκέλος χαρακτηρίστηκε από 1) αποτυχία επίτευξης ανταπόκρισης ή εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 7 ημέρες σε 1 mg/kg/ημέρα ισοδύναμα πρεδνιζόνης (37,6% και 44,5%, αντίστοιχα), 2)

επιμονή της νόσου μετά από 4 εβδομάδες σε 0,5 mg/kg/ημέρα (35,2% και 25,6%, αντίστοιχα) ή 3) εξάρτηση στα κορτικοστεροειδή (27,3% και 29,9%, αντίστοιχα).

Μεταξύ όλων των ασθενών, 73% και 45% είχαν εμπλοκή επιδερμίδας και πνεύμονα στο Jakavi σκέλος, σε σύγκριση με 69% και 41% στο BAT σκέλος.

Οι πιο συνήθεις θεραπείες για τη χρόνια GvHD που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως ήταν τα κορτικοστεροειδή μόνο (43% στο Jakavi σκέλος και 49% στο BAT σκέλος) και κορτικοστεροειδή+CNIs (41% των ασθενών στο Jakavi σκέλος και 42% στο BAT σκέλος).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ORR κατά την ημέρα 169, που ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών σε κάθε σκέλος με μια CR ή μια PR χωρίς την αναγκαιότητα επιπρόσθετων συστημικών θεραπειών για μια προγενέστερη εξέλιξη, ανάμεικτη ανταπόκριση ή καθόλου ανταπόκριση με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή ακολουθώντας τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (NIH).

Ένα σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς αποτυχία (FFS), ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο χρόνου έως το περιστατικό που ορίστηκε έως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι: 1) υποτροπή ή επανεμφάνιση υποκείμενης νόσου, 2) μη υποτροπιάζουσα θνησιμότητα, ή 3) προσθήκη μιας άλλης συστημικής θεραπείας.

Η REACH3 πέτυχε τον κύριο στόχο της. Κατά τη στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων: 08-Μαΐου-2020), η ORR κατά την εβδομάδα 24 ήταν υψηλότερη στο Jakavi σκέλος (49,7%) συγκριτικά με το BAT σκέλος (25,6%). Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σκελών (στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel $p < 0,0001$, αμφίπλευρη, OR: 2,99, 95% CI: 1,86, 4,80). Τα συνολικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Ανάμεσα στους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση κατά την ημέρα 169 στα Jakavi και BAT σκέλη, 2,4% και 12,8% είχαν εξέλιξη της νόσου, αντίστοιχα.

Πίνακας 12 Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης κατά την ημέρα 169 στη REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Συνολική ανταπόκριση	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86, 4,80)			
p-τιμή (αμφίπλευρη)	$p < 0,0001$			
Πλήρης ανταπόκριση	11 (6,7)		5 (3,0)	
Μερική ανταπόκριση	71 (43,0)		37 (22,6)	

Το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο, FFS, παρουσίασε μια στατιστικά σημαντική 63% μείωση ρίσκου έναντι της BAT (HR: 0,370; 95% CI: 0,268, 0,510, $p < 0,0001$). Στους 6-μήνες, η πλειοψηφία των περιστατικών FFS ήταν «πρόσθετη ή έναρξη μιας άλλης συστημικής θεραπείας για τη GvHD» (πιθανότητα για αυτό το περιστατικό ήταν 13,4% έναντι 48,5% για τα Jakavi και BAT σκέλη αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα για την «υποτροπή υποκείμενης νόσου» και μη υποτροπιάζουσα θνησιμότητα (NMR) ήταν 2,46% έναντι 2,57% και 9,19% έναντι 4,46%, στα Jakavi και BAT σκέλη, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα αθροιστικά περιστατικά μεταξύ των θεραπευτικών σκελών κατά την εστίαση μόνο στη NMR.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Jakavi σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της MF και της PV. Στον παιδιατρικό πληθυσμό της GvHD ηλικίας άνω των 2 ετών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Jakavi υποστηρίζονται από τα στοιχεία από τις

τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3, REACH2 και REACH3 και από τις ανοικτές, ενός σκέλους μελέτες φάσης 2 REACH4 και REACH5 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο ενός σκέλους σχεδιασμός δεν απομονώνει τη συνεισφορά της ρουξολιτινίμπης στη συνολική αποτελεσματικότητα.

Οξεία αντίδραση μοςχεύματος έναντι ξενιστή

Στη REACH4, 45 παιδιατρικοί ασθενείς με βαθμούς II έως IV οξεία GvHD υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Jakavi και κορτικοστεροειδή +/- CNIs για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του Jakavi. Οι ασθενείς συμμετείχαν σε 4 ομάδες με βάση την ηλικία (Ομάδα 1 [≥ 12 ετών έως <18 ετών, N=18], Ομάδα 2 [≥ 6 ετών έως <12 ετών, N=12], Ομάδα 3 [≥ 2 ετών έως <6 ετών N=15] και Ομάδα 4 [≥ 28 ημερών έως <2 ετών, N=0]). Οι δόσεις που δοκιμάστηκαν ήταν 10 mg δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 1, 5 mg δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 2 και 4 mg/m² δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 3 και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 24 εβδομάδες ή μέχρι τη διακοπή. Το Jakavi χορηγήθηκε είτε ως 5 mg δισκίο ή κάψουλα/πόσιμο διάλυμα για παιδιατρικούς ασθενείς <12 ετών.

Οι ασθενείς συμμετείχαν με κατάσταση νόσου είτε ανθεκτική στα στεροειδή ή πρωτοθεραπευόμενη. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανθεκτικοί στα στεροειδή με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές ή την απόφαση του ιατρού στην περίπτωση που οι θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές δεν ήταν διαθέσιμες και τους επιτράπηκε να λάβουν όχι περισσότερες από μια επιπρόσθετη προηγούμενη συστηματική θεραπεία για οξεία GvHD επιπρόσθετα με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν πρωτοθεραπευόμενοι εάν δεν είχαν λάβει οποιαδήποτε προηγούμενη συστηματική θεραπεία για οξεία GvHD (εκτός από 72 ωρών κατά το μέγιστο προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μεθυλπρεδνισολόνης ή ισοδύναμης μετά την έναρξη της οξείας GvHD). Επιπρόσθετα στο Jakavi, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή και/ή CNI (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και θεραπείες με τοπικά κορτικοστεροειδή ήταν, επίσης, επιτρεπτές με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές. Στη REACH4, 40 ασθενείς (88,9%) έλαβαν ταυτόχρονα CNIs. Οι ασθενείς θα μπορούσαν επίσης να είχαν λάβει τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Το Jakavi επρόκειτο να διακοπεί σε περίπτωση έλλειψης ανταπόκρισης στη θεραπεία για οξεία GvHD κατά την ημέρα 28.

Η βαθμιαία μείωση του Jakavi ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 56.

Οι άνδρες και γυναίκες ασθενείς αποτελούσαν το 62,2% (n=28) και το 37,8% (n=17) των ασθενών, αντίστοιχα. Συνολικά, 27 ασθενείς (60,0%) είχαν υποκείμενη κακοήθεια, συχνότερα λευχαιμία (26 ασθενείς, 57,8%). Μεταξύ των 45 παιδιατρικών ασθενών που συμμετείχαν στη REACH4, 13 (28,9%) είχαν πρωτοθεραπευόμενη οξεία GvHD και 32 (71,1%) είχαν ανθεκτική στα στεροειδή οξεία GvHD. Αρχικά, 64,4% των ασθενών είχαν βαθμού II, 26,7% είχαν βαθμού III και 8,9% είχαν βαθμού IV οξεία GvHD.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την ημέρα 28 (κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) στη REACH4 ήταν 84,4% (90% CI: 72,8, 92,5) σε όλους τους ασθενείς, με CR σε 48,9% των ασθενών και PR σε 35,6% των ασθενών. Όσον αφορά την κατάσταση πριν από τη θεραπεία, το ORR κατά την ημέρα 28 ήταν 90,6% σε ανθεκτικούς στα στεροειδή (SR) ασθενείς.

Το ποσοστό διαρκούς ORR κατά την ημέρα 56 (δευτερεύον καταληκτικό σημείο) υπολογισμένο από την αναλογία των ασθενών που πέτυχαν CR και PR κατά την ημέρα 28 και διατήρησαν CR και PR κατά την ημέρα 56 ήταν 66,7% σε όλους τους ασθενείς στη REACH4 και 68,8% σε SR ασθενείς.

Χρόνια αντίδραση μοςχεύματος έναντι ξενιστή

Στη REACH5, 45 παιδιατρικοί ασθενείς με ήπια ή σοβαρή χρόνια GvHD υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Jakavi και κορτικοστεροειδή +/- CNIs για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της θεραπείας με Jakavi. Οι ασθενείς συμμετείχαν σε 4 ομάδες με βάση την ηλικία (Ομάδα 1 [≥ 12 ετών έως <18 ετών, N=22], Ομάδα 2 [≥ 6 ετών έως <12 ετών, N=16], Ομάδα 3 [≥ 2 ετών έως <6 ετών N=7] και Ομάδα 4 [≥ 28 ημερών έως <2 ετών, N=0]). Οι δόσεις που δοκιμάστηκαν ήταν 10 mg δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 1, 5 mg δύο φορές την ημέρα για την

Ομάδα 2 και 4 mg/m² δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 3 και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 39 κύκλους/156 εβδομάδες ή μέχρι τη διακοπή. Το Jakavi χορηγήθηκε είτε ως 5 mg δισκίο ή πόσιμο διάλυμα για παιδιατρικούς ασθενείς <12 ετών.

Οι ασθενείς συμμετείχαν με κατάσταση νόσου είτε ανθεκτική στα στεροειδή ή πρωτοθεραπευόμενη. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανθεκτικοί στα στεροειδή με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές ή την απόφαση του ιατρού στην περίπτωση που οι θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές δεν ήταν διαθέσιμες και τους επιτράπηκε να λάβουν επιπρόσθετη προηγούμενη συστηματική θεραπεία για χρόνια GnHD επιπρόσθετα με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν πρωτοθεραπευόμενοι εάν δεν είχαν λάβει οποιαδήποτε προηγούμενη συστηματική θεραπεία για χρόνια GnHD (εκτός από 72 ωρών κατά το μέγιστο προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μεθυλπρεδνισολόνης ή ισοδύναμης μετά την έναρξη της χρόνιας GnHD). Επιπρόσθετα στο Jakavi, οι ασθενείς συνέχισαν χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και/ή CNI (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και θεραπείες με τοπικά κορτικοστεροειδή ήταν, επίσης, επιτρεπτές με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές. Στη REACH5, 23 ασθενείς (51,1%) έλαβαν ταυτόχρονα CNIs. Οι ασθενείς θα μπορούσαν επίσης να είχαν λάβει τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Το Jakavi επρόκειτο να διακοπεί σε περίπτωση έλλειψης ανταπόκρισης στη θεραπεία για χρόνια GnHD κατά την ημέρα 169.

Η βαθμιαία μείωση του Jakavi ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 169.

Οι άνδρες και γυναίκες ασθενείς αποτελούσαν το 64,4% (n=29) και το 35,6% (n=16) των ασθενών, αντίστοιχα, με 30 ασθενείς (66,7%) με ιστορικό νόσου υποκείμενης κακοήθειας πριν από τη μεταμόσχευση, συχνότερα λευχαιμία (27 ασθενείς, 60%).

Μεταξύ των 45 παιδιατρικών ασθενών που συμμετείχαν στη REACH5, 17 (37,8%) είχαν πρωτοθεραπευόμενη χρόνια GnHD και 28 (62,2%) είχαν SR χρόνια GnHD. Η νόσος ήταν σοβαρή σε 62,2% των ασθενών και ήπια σε 37,8% των ασθενών. Τριάντα ένας (68,9%) ασθενείς είχαν προσβολή του δέρματος, δεκαοκτώ (40%) είχαν προσβολή του στόματος και δεκατέσσερις (31,1%) είχαν προσβολή του πνεύμονα.

Το ORR κατά την ημέρα 169 (κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 40% (90% CI: 27,7, 53,3) σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς στη REACH5 και 39,3% σε SR ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρουξολιτινίμη, σύμφωνα με το Σύστημα Βιοφαρμακευτικής Ταξινόμησης (ΣΒΤ), είναι μια ουσία κατηγορίας 1, με χαρακτηριστικά υψηλής διαπερατότητας, υψηλής διαλυτότητας και ταχείας διάλυσης. Σε κλινικές μελέτες, η ρουξολιτινίμη απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση, με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) να επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά τη δόση. Σύμφωνα με μια μελέτη ισορροπίας ανθρώπινης μάζας, η από του στόματος απορρόφηση της ρουξολιτινίμης, ως ρουξολιτινίμη ή μεταβολίτες που σχηματίζονται κατά την πρώτη δίοδο είναι 95% ή μεγαλύτερη. Η μέση συγκέντρωση C_{max} και η ολική έκθεση (AUC) αυξήθηκαν ανάλογα σε ένα δοσολογικό εύρος 5 έως 200 mg. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική της ρουξολιτινίμης κατά τη χορήγηση με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η μέση συγκέντρωση C_{max} ήταν μέτρια μειωμένη (24%) ενώ η μέση AUC ήταν σχεδόν αμετάβλητη (4% αύξηση) κατά τη χορήγηση με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με MF και PV είναι 75 λίτρα, 67,5 λίτρα στους εφήβους και ενήλικες ασθενείς με οξεία GnHD και 60,9 λίτρα στους εφήβους και ενήλικες ασθενείς με χρόνια GnHD. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 30 λίτρα σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ή χρόνια GnHD και με επιφάνεια σώματος

(BSA) κάτω του 1 m². Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις της ρουξολιτινίμης, το ποσοστό δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* ανέρχεται περίπου στο 97%, κυρίως στην αλβουμίνη. Μια μελέτη αυτοραδιογραφίας σε ολόκληρο το σώμα που διενεργήθηκε σε αρουραίους κατέδειξε ότι η ρουξολιτινίμη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Η ρουξολιτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 (>50%), με επιπλέον συνεισφορά από το CYP2C9. Η μητρική ουσία είναι η επικρατέστερη στο ανθρώπινο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 60% του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο στην κυκλοφορία. Στο πλάσμα υπάρχουν δύο σημαντικοί και ενεργοί μεταβολίτες που αντιπροσωπεύουν το 25% και 11% της μητρικής AUC. Οι μεταβολίτες αυτοί έχουν το ένα δεύτερο έως το ένα πέμπτο της μητρικής φαρμακολογικής δράσης που σχετίζεται με JAK. Το συνολικό άθροισμα όλων των ενεργών μεταβολιτών συμβάλλει στο 18% της συνολικής φαρμακοδυναμικής της ρουξολιτινίμης. Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η ρουξολιτινίμη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή το CYP3A4 και δεν είναι ισχυρός επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4, σύμφωνα με μελέτες *in vitro*. *In vitro* δεδομένα υποδηλώνουν πως η ρουξολιτινίμη πιθανό να αναστέλλει το P-gp και BCRP.

Αποβολή

Η ρουξολιτινίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Η μέση ημιζωή για την απομάκρυνση της ρουξολιτινίμης είναι περίπου 3 ώρες. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση [¹⁴C]-σημασμένης ρουξολιτινίμης σε υγιή ενήλικα άτομα, η απομάκρυνση πραγματοποιήθηκε κυρίως μέσω του μεταβολισμού, με το 74% της ραδιενέργειας να εκκρίνεται στα ούρα και το 22% μέσω των κοπράνων. Η αναλλοίωτη μητρική ουσία αντιστοιχούσε σε λιγότερο από 1% της συνολικής ραδιενέργειας που αποβλήθηκε.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η αναλογικότητα των δόσεων καταδείχθηκε σε μελέτες εφάπαξ δόσης και πολλαπλών δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Επιδράσεις ηλικίας, φύλου και φυλής

Με βάση τις μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ρουξολιτινίμης όσον αφορά το φύλο και τη φυλή.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Σε μια αξιολόγηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με MF, δεν καταγράφηκε εμφανής σχέση μεταξύ της από του στόματος κάθαρσης και της ηλικίας ή της φυλής του ασθενούς. Η προβλεπόμενη από του στόματος κάθαρση ήταν 17,7 l/h στις γυναίκες και 22,1 l/h στους άντρες με 39% διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ασθενών με MF. Η κάθαρση ήταν 12,7 l/h σε ασθενείς με PV, με 42% διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ασθενών και δεν σημειώθηκε εμφανής σχέση μεταξύ της από στόματος κάθαρσης και του φύλου, της ηλικίας του ασθενούς ή της φυλής, βάσει μιας αξιολόγησης φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με PV. Η κάθαρση ήταν 10,4 l/h σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με οξεία GvHD και 7,8 l/h σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με χρόνια GvHD, με 49% διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ασθενών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ή χρόνια GvHD και με BSA κάτω του 1 m², η κάθαρση ήταν μεταξύ 6,5 και 7 l/h. Δεν σημειώθηκε εμφανής σχέση μεταξύ της από στόματος κάθαρσης και του φύλου, της ηλικίας του ασθενούς ή της φυλής, βάσει μιας αξιολόγησης φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με GvHD. Σε δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα, η έκθεση αυξήθηκε σε ασθενείς με GvHD με χαμηλή BSA. Σε υποκείμενα με μια BSA 1 m², 1,25 m² και 1,5 m², η προβλεπόμενη μέση έκθεση ήταν 31%, 22% και 12% υψηλότερη από τον τυπικό ενήλικα (1,79 m²).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Jakavi στους παιδιατρικούς ασθενείς <18 ετών με MF και PV δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Όπως στους ενήλικες ασθενείς με GvHD, η ρουξολιτινίμη απορροφήθηκε γρήγορα μετά από χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς με GvHD. Δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα σε παιδιά μεταξύ 6 και 11 ετών πέτυχε συγκρίσιμη έκθεση με δόση 10 mg δύο φορές την ημέρα σε εφήβους και ενήλικες με οξεία και χρόνια GvHD, επιβεβαιώνοντας την προσέγγιση έκθεσης αντιστοίχισης που εφαρμόστηκε ως μέρος της υπόθεσης παρεκβολής. Σε παιδιά μεταξύ 2 και 5 ετών με οξεία και χρόνια GvHD, η προσέγγιση έκθεσης αντιστοίχισης πρότεινε δόση 8 mg/m² δύο φορές την ημέρα.

Η ρουξολιτινίμη δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ή χρόνια GvHD ηλικίας κάτω των 2 ετών, επομένως, μοντελοποίηση που λαμβάνει υπόψη σχετικές με την ηλικία πτυχές έχει χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την έκθεση σε αυτούς τους ασθενείς, με βάση τα δεδομένα για τους ενήλικες ασθενείς.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση συγκεντρωτικού πληθυσμού σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία και χρόνια GvHD, η κάθαρση της ρουξολιτινίμης μειώθηκε με μείωση της BSA. Μετά τη διόρθωση για την επίδραση της BSA, άλλοι δημογραφικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της ρουξολιτινίμης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική λειτουργία καθορίστηκε χρησιμοποιώντας τόσο την Τροποποίηση της Δίαιτας στην Νεφρική Νόσο (MDPD) όσο και την κρεατινίνη των ούρων. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg ρουξολιτινίμης, η έκθεση της ρουξολιτινίμης ήταν παρόμοια στα άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας και στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, οι τιμές της AUC πλάσματος για τους μεταβολίτες της ρουξολιτινίμης εμφάνιζαν αυξητική τάση με την αύξηση της σοβαρότητας της νεφρικής δυσλειτουργίας παρουσιάζοντας πιο σημαντική αύξηση στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και με νεφρική νόσο τελικού σταδίου συνιστάται τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Η χορήγηση κατά τις ημέρες της αιμοδιύλισης μειώνει την εκθέση του μεταβολίτη, αλλά επίσης και τη φαρμακοδυναμική επίδραση, ειδικότερα στις μέρες ανάμεσα στην αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg ρουξολιτινίμης σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας, η μέση τιμή της AUC της ρουξολιτινίμης ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία κατά 87%, 28% και 65%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν παρατηρήθηκε σαφής σχέση μεταξύ της AUC και του βαθμού ηπατικής δυσλειτουργίας με βάση τις βαθμολογίες Child-Pugh. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν παρατεταμένος στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τις ομάδες των υγιών ατόμων (4,1 έως 5,0 ώρες έναντι 2,8 ώρες). Στους MF και PV ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% περίπου (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς με GvHD με ηπατική δυσλειτουργία που δεν σχετίζεται με τη GvHD, η αρχική δόση της ρουξολιτινίμης πρέπει να μειωθεί κατά 50%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ρουξολιτινίμη έχει αξιολογηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και σε μια μελέτη καρκινογένεσης. Τα όργανα-στόχος που συνδέονται με τη φαρμακολογική δράση της ρουξολιτινίμης σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης περιλαμβάνουν το μυελό των οστών, το περιφερικό αίμα και τους λεμφικούς ιστούς. Λοιμώξεις που γενικά σχετίζονται με ανοσοκαταστολή παρατηρήθηκαν σε σκύλους. Σε μια μελέτη τηλεμετρίας σε σκύλους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε συνδυασμό με αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού και σε μια

αναπνευστική μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη μείωση στον κατά λεπτών εισπνεόμενο όγκο. Στις μελέτες σε σκύλους και αρουραίους, τα περιθώρια (βάσει της αδέσμευτης συγκέντρωσης C_{max}) στα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες επίπεδα ήταν 15,7 και 10,4 φορές μεγαλύτερα, αντίστοιχα, από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο των 25 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αξιολόγηση των νευροφαρμακολογικών επιδράσεων της ρουζολιτινίμπης δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις.

Σε μελέτες σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, η χορήγηση της ρουζολιτινίμπης είχε επιπτώσεις στην ανάπτυξη και στα μέτρα των οστών. Μειωμένη ανάπτυξη των οστών παρατηρήθηκε σε δόσεις ≥ 5 mg/kg/ημέρα όταν η θεραπεία άρχισε την 7^η ημέρα μετά τη γέννηση (σε σύγκριση με το νεογνένιο του ανθρώπου) και ≥ 15 mg/kg/ημέρα όταν η θεραπεία άρχισε την 14^η ή 21^η ημέρα μετά τη γέννηση (σε σύγκριση με το βρέφος του ανθρώπου, 1-3 ετών). Τα κατάγματα και ο πρώιμος τερματισμός των αρουραίων παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα όταν η θεραπεία άρχισε την 7^η μέρα μετά τη γέννηση. Με βάση τη μη συνδεδεμένη AUC η έκθεση στο NOAEL (επίπεδο ανεπιθύμητων ενεργειών χωρίς παρατηρούμενο αποτέλεσμα) σε νεαρούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μετά τη μεταγεννητική ημέρα 7 ήταν 0,3 φορές υψηλότερη από εκείνη των ενηλίκων ασθενών στα 25 mg δύο φορές την ημέρα, ενώ η μειωμένη ανάπτυξη των οστών και τα κατάγματα εμφανίστηκαν σε εκθέσεις που ήταν 1,5 και 13 φορές μεγαλύτερες από εκείνες των ενηλίκων ασθενών στα 25 mg δύο φορές την ημέρα, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά πιο σοβαρά όταν η χορήγηση ξεκίνησε νωρίτερα στη μεταγεννητική περίοδο. Εκτός από την ανάπτυξη των οστών, οι επιδράσεις της ρουζολιτινίμπης σε νεαρούς αρουραίους ήταν παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων αρουραίων. Οι νεαροί αρουραίοι είναι πιο ευαίσθητοι από τους ενηλίκους αρουραίους στην τοξικότητα της ρουζολιτινίμπης.

Η ρουζολιτινίμπη μείωσε το βάρος των εμβρύων και αύξησε την απώλεια μετά την εμφύτευση σε μελέτες με ζώα. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογενούς δράσης σε αρουραίους και κουνέλια. Παρόλα αυτά, τα όρια έκθεσης σε σχέση με την υψηλότερη κλινική δόση ήταν χαμηλά και επομένως τα αποτελέσματα είχαν περιορισμένη σημασία για τον άνθρωπο. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκαν ελαφρώς παρατεταμένη περίοδος κυοφορίας, μείωση του αριθμού των σημείων εμφύτευσης και μειωμένος αριθμός νεογνών. Στα νεογνά παρατηρήθηκε μειωμένο μέσο αρχικό σωματικό βάρος και μικρή περίοδος αύξησης μειωμένου μέσου σωματικού βάρους. Σε θηλάζοντες αρουραίους η ρουζολιτινίμπη και/ή οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο γάλα σε συγκέντρωση 13 φορές μεγαλύτερη από τη μητρική συγκέντρωση στο πλάσμα. Η ρουζολιτινίμπη δεν είχε μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση. Η ρουζολιτινίμπη δεν ήταν καρκινογόνο στο διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού Tg.rasH2.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Μαγνήσιο στεατικό
Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου
Γλυκολικό νατρίου άμυλο (Τύπος Α)
Ποβιδόνη K30
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη 300 έως 600 cps
Μονοϋδρική λακτόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψελών από PVC/PE/PVDC/αλουμίνιο που περιέχουν 14 ή 56 δισκία ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Jakavi 5 mg δισκία
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg δισκία
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg δισκία
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg δισκία
EU/1/12/773/010-012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απριλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20 Ιουνίου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.