

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib MSN 5 mg comprimate
Ruxolitinib MSN 10 mg comprimate
Ruxolitinib MSN 15 mg comprimate
Ruxolitinib MSN 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de ruxolitinib echivalent cu 5 mg ruxolitinib.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză 68 mg.

Ruxolitinib MSN 10 mg comprimate
Fiecare comprimat conține clorhidrat de ruxolitinib echivalent cu 10 mg ruxolitinib.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 136 mg.

Ruxolitinib MSN 15 mg comprimate
Fiecare comprimat conține clorhidrat de ruxolitinib echivalent cu 15 mg ruxolitinib.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 204 mg.

Ruxolitinib MSN 20 mg comprimate
Fiecare comprimat conține clorhidrat de ruxolitinib echivalent cu 20 mg ruxolitinib

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 272 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Ruxolitinib MSN 5 mg comprimate

Ruxolitinib MSN 5 mg comprimate sunt comprimate rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 7,5 mm în diametru, de culoare albă până la aproape albă, marcate pe o față cu „MR” și cu „14” marcate pe cealaltă față.

Ruxolitinib MSN 10 mg comprimate

Ruxolitinib MSN 10 mg comprimate sunt comprimate rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 9,4 mm în diametru, de culoare albă până la aproape albă, marcate pe o față cu „MR” și cu „11” marcate pe cealaltă față.

Ruxolitinib MSN 15 mg comprimate

Ruxolitinib MSN 15 mg comprimate sunt comprimate ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 15 mm lungime și 7 mm lățime, de culoare albă până la aproape albă, marcate pe o față cu „MR” și cu „12” marcate pe cealaltă față.

Ruxolitinib MSN 20 mg comprimate

Ruxolitinib MSN 20 mg comprimate sunt comprimate ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 16,5 mm lungime și 7,5 mm lățime, de culoare albă până la aproape albă, marcate pe o față cu „MR” și cu „13” marcate pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mielofibroză (MF)

Ruxolitinib MSN este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu mielofibroză primară (cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia vera (PV)

Ruxolitinib MSN este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

Boala grefă-contragază (bGcG)

bGcG acută

Ruxolitinib MSN este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă, cu boala grefă-contragază acută care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

bGcG cronică

Ruxolitinib MSN este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste această vârstă, cu boala grefă-contragază cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ruxolitinib MSN trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib MSN, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2 până la 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib MSN, apoi conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza inițială

Mielofibroză (MF)

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib MSN în MF este în funcție de numărul de trombocite (vezi Tabelul 1):

Tabelul 1 Doze inițiale în mielofibroză

Număr de trombocite	Doza inițială
Peste 200 000/mm ³	20 mg de două ori pe zi
100 000 până la 200 000/mm ³	15 mg de două ori pe zi
75 000 până la sub 100 000/mm ³	10 mg de două ori pe zi
50 000 până la sub 75 000/mm ³	5 mg de două ori pe zi

Policitemia vera (PV)

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib MSN în tratamentul PV este de 10 mg, de două ori pe zi.

Boala grefă-contra-gazdă (bGcG)

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib MSN în bGcG acută și cronică este în funcție de vârstă (vezi Tabelele 2 și 3):

Tabelul 2 Doze inițiale în boala grefă-contra-gazdă acută

Grup de vârstă	Doza inițială
12 ani și peste	10 mg de două ori pe zi 5 mg de două ori pe zi
6 ani și sub 12 ani	8 mg/m ² de două ori pe zi
28 zile și sub 6 ani	

Tabelul 3 Doze inițiale în boala grefă-contra-gazdă cronică

Grup de vârstă	Doza inițială
12 ani și peste	10 mg de două ori pe zi 5 mg de două ori pe zi
6 ani și sub 12 ani	8 mg/m ² de două ori pe zi
6 luni și sub 6 ani	

Aceste doze inițiale pentru tratarea bGcG pot fi administrate utilizând comprimatul pentru pacienții care pot înghiți comprimatele întregi. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi și pentru copiii cu vârsta sub 6 ani, sunt disponibile alte forme farmaceutice, mai potrivite pentru administrarea la aceste grupuri de pacienți, sub alte denumiri comerciale.

Ruxolitinib MSN poate fi adăugat la administrarea de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

Ajustările dozei

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de eficacitate și siguranță.

Mielofibroză și policitemie vera

Dacă eficacitatea este considerată insuficientă și valorile hemogramei sunt adecvate, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi, până la doza maximă de 25 mg de două ori pe zi.

Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament și, ulterior, nu mai frecvent decât la intervale de 2 săptămâni.

Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mm³ sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm³. De asemenea, în tratarea PV, tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl. După revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade în timpul tratamentului conform Tabelului 4, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

Tabelul 4 Dozele recomandate la pacienții cu MF și cu trombocitopenie

	Doză la momentul scăderii numărului de trombocite				
	25 mg de două ori pe zi	20 mg de două ori pe zi	15 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi
Numărul de trombocite	Doză nouă				
100 000 până la <125000/mm ³	20 mg de două ori pe zi	15 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.
75 000 până la <100000/mm ³	10 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.
50 000 până la <75 000/mm ³	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza.
Sub 50 000/mm ³	Se oprește tratamentul.	Se oprește tratamentul.	Se oprește tratamentul.	Se oprește tratamentul.	Se oprește tratamentul.

În tratamentul PV, scăderea dozei trebuie, de asemenea, avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.

Boala greșă-contra-gazdă

Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG, și cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Se recomandă o scădere treptată a dozei, cu câte un nivel (de la 10 mg de două ori pe zi până la 5 mg de două ori pe zi sau de la 5 mg de două ori pe zi până la 5 mg o dată pe zi). La pacienții care nu pot tolera Ruxolitinib MSN la o doză de 5 mg o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Recomandări privind schemele terapeutice în timpul tratamentului cu ruxolitinib la pacienții cu bGcG și cu trombocitopenie, neutropenie și hiperbilirubinemie totală

Parametru de laborator	Recomandări privind dozarea
Număr de trombocite <20 000/mm ³	Se reduce doza de Ruxolitinib MSN cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă.
Număr de trombocite <15 000/mm ³	Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib MSN până când numărul de trombocite $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$, apoi se reia administrarea cu doza mai mică.
Număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ până la <750/mm ³	Se reduce doza de Ruxolitinib MSN cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN >1 000/mm ³ .
Număr absolut de neutrofile <500/mm ³	Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib MSN până când NAN >500/mm ³ , apoi se reia administrarea cu doza mai mică. Dacă NAN >1 000/mm ³ , se poate relua administrarea cu doza inițială.
Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică)	>3,0 la 5,0 x limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea Ruxolitinib MSN cu doza mai mică, până când $\leq 3,0$ x LNS.

	>5,0 la 10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib MSN timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală $\leq 3,0$ x LNS. Dacă bilirubinemia totală $\leq 3,0$ x LNS, administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este $\leq 3,0$ x LNS după 14 zile, se reia administrarea cu doza mai mică.
	>10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib MSN până când bilirubinemia totală $\leq 3,0$ x LNS, apoi se reia administrarea cu doza mai mică.
Creșterea totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică)	>3,0 x LNS: Se continuă administrarea dozei de Ruxolitinib MSN cu doza mai mică, până când bilirubinemia totală este $\leq 3,0$ x LNS.

Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă, CYP2C9/3A4

Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% și se va administra de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

Grupe speciale de pacienți Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF, PV și bGcG va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi. Pacienții trebuie să fie atent monitorizați cu privire la siguranță și eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib (vezi pct. 4.4).

Există date limitate pentru a se determina opțiunile cele mai bune de dozare la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă. Simulările farmacocinetice/farmacodinamice bazate pe datele disponibile la această populație sugerează faptul că doza inițială la pacienții cu MF și BRST, care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15 până la 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate post-dializă și numai în ziua efectuării acesteia. Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între 100 000/mm³ și 200 000/mm³. O doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200 000/mm³. Dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și BRST care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze de 5 mg administrate la un interval de 12 ore, ce vor fi administrate după dializă și numai în ziua în care se efectuează hemodializă. Aceste doze recomandate se bazează pe simulările efectuate și orice ajustare a dozei la BRST trebuie urmată de monitorizarea atentă a siguranței și eficacității la fiecare pacient în parte. Nu sunt disponibile date privind dozarea la pacienții care efectuează dializă peritoneală sau hemofiltrare veno-venoasă continuă (vezi pct. 5.2).

Nu există date privind pacienții cu bGcG și BRST.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu MF cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității. Doza inițială recomandată este de 5 mg, de două ori pe zi, pentru pacienții cu PV. Doza de ruxolitinib poate fi ajustată pentru a reduce riscul apariției citopeniei (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, neasociată bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la >3 x LNS, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ruxolitinib MSN la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului

Tratamentul MF și PV trebuie continuat atâta timp cât evaluarea risc - beneficiu rămâne pozitivă. Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Se recomandă ca, la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceștia mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

În bGcG, poate fi avută în vedere scăderea treptată a dozei de Ruxolitinib MSN la pacienții care prezintă răspuns și după ce au întrerupt administrarea de corticosteroizi. Se recomandă o scădere a dozei de Ruxolitinib MSN cu 50%, la interval de două luni. Dacă reapar semnele sau simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozei de Ruxolitinib MSN, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Ruxolitinib MSN.

Mod de administrare

Ruxolitinib MSN se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Tratamentul cu Ruxolitinib MSN poate determina reacții adverse hematologice, inclusiv trombocitopenie, anemie și neutropenie. Înainte de începerea tratamentului cu Ruxolitinib MSN trebuie să se efectueze o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienți cu MF cu număr de trombocite sub 50 000/mm³ sau cu număr absolut de neutrofile mai mic 500/mm³ (vezi pct. 4.2).

S-a observat că pacienții cu MF cu număr redus de trombocite (<200 000/mm³) la începutul tratamentului sunt mai predispuși să dezvolte trombocitopenie pe parcursul tratamentului.

Trombocitopenia este, în general, reversibilă și, de obicei, este rezolvată prin reducerea dozei sau prin întreruperea temporară a administrării Ruxolitinib MSN (vezi pct. 4.2 și 4.8). Cu toate acestea, pot fi necesare transfuzii cu trombocite conform indicațiilor clinice.

Pacienții care dezvoltă anemie pot necesita transfuzii sanguine. De asemenea, pot fi avute în vedere ajustări ale dozei sau întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă anemie.

Pacienții cu o valoare a hemoglobinei sub 10,0 g/dl la începutul tratamentului prezintă un risc mai ridicat de dezvoltare a unei valori a hemoglobinei sub 8,0 g/dl în timpul tratamentului comparativ cu pacienții cu o valoare de bază mai mare a hemoglobinei (79,3% comparativ cu 30,1%). Se recomandă o monitorizare mai frecventă a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor clinice ale reacțiilor adverse aferente Ruxolitinib MSN pentru pacienții cu o valoare de bază a hemoglobinei sub 10,0 g/dl.

În general, neutropenia (număr absolut de neutrofile < 500) a fost reversibilă și rezolvată prin întreruperea temporară a administrării Ruxolitinib MSN (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hemograma completă trebuie monitorizată conform indicațiilor clinice, iar doza trebuie ajustată conform cerințelor (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții

La pacienții tratați cu Ruxolitinib MSN au apărut infecții grave bacteriene, micobacteriene, fungice, virale și alte infecții oportuniste. Pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica riscul dezvoltării infecțiilor grave. Medicii trebuie să observe cu atenție pacienții cărora li se administrează Ruxolitinib MSN pentru a depista semne și simptome de infecții și pentru a institui prompt tratamentul adecvat. Tratamentul cu Ruxolitinib MSN nu trebuie început înainte de rezolvarea infecțiilor active grave.

Tuberculoza a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat Ruxolitinib MSN. Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să fie evaluați dacă au sau nu tuberculoză activă sau inactivă („latentă”), conform recomandărilor locale. Aceasta poate include antecedente medicale, posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză și/sau evaluare adecvată, cum sunt radiografie pulmonară, test cutanat la tuberculină și/sau test interferon-gamma, după caz. Medicii prescriptori trebuie să aibă în vedere riscul obținerii unor rezultate fals negative ale testului cutanat la tuberculină, mai ales la pacienții care sunt grav bolnavi sau imunocompromiși.

Au fost raportate creșteri ale încărcăturii virale ale hepatitei B (titru HBV-DNA titre), cu și fără creșteri asociate ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei, la pacienții cu infecții cronice cu HBV care iau Ruxolitinib MSN. Se recomandă efectuarea unui screening pentru HBV înainte de începerea tratamentului cu Ruxolitinib MSN. Pacienții cu infectare cronică HBV trebuie tratați și monitorizați conform instrucțiunilor clinice.

Herpes zoster

Medicii trebuie să educe pacienții cu privire la semnele și simptomele premature ale herpes zoster, informându-i că tratamentul trebuie instituit cât mai curând posibil.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

A fost raportată leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la administrarea tratamentului cu Ruxolitinib MSN. Medicii trebuie să cunoască în special simptomele care indică LMP care este posibil să nu fie observate de pacienți (de exemplu, simptome sau semne cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea oricăror dintre aceste simptome sau semne noi sau agravate și, dacă apar astfel de simptome/semne, trebuie avută în vedere trimiterea la un neurolog și luarea unor măsuri adecvate de diagnosticare a LMP. Dacă este suspionat diagnosticul de LMP, trebuie suspendată administrarea dozelor până la excluderea acestui diagnostic.

Anomalii/creșteri ale valorilor lipidelor

Tratamentul cu Ruxolitinib MSN a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride. Se recomandă monitorizarea lipidelor și tratarea dislipidemiei conform recomandărilor din ghidurile clinice.

Evenimente cardiace adverse majore (ECAM)

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare de ECAM, definită ca deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) non-letal și accident vascular cerebral non-letal, în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF).

ECAM au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat Ruxolitinib MSN. Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Ruxolitinib MSN, beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte trebuie luate în considerare, în special la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, pacienți care sunt fumători în prezent sau au fost fumători în trecut și pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular.

Tromboză

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, o rată mai mare, dependentă de doză, a evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), a fost observată în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Au fost raportate evenimente de tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) la pacienții cărora li s-a administrat Ruxolitinib MSN. La pacienții cu MF și PV tratați cu Ruxolitinib MSN în studiile clinice, frecvența evenimentelor tromboembolice a fost similară la pacienții tratați cu Ruxolitinib MSN și la pacienții din grupul de control.

Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Ruxolitinib MSN, trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular (vezi și pct. 4.4 „Evenimente cardiovasculare adverse majore (ECAM)”).

Pacienții cu simptome de tromboză trebuie evaluați prompt și tratați corespunzător.

Alte malignități primare

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o frecvență mai mare a malignităților, în special a cancerului pulmonar, limfomului și cancerului cutanat non-melanom (CPNM) în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Limfomul și alte afecțiuni maligne au fost raportate la pacienții cărora li s-au administrat inhibitorii JAK, inclusiv Ruxolitinib MSN.

La pacienții tratați cu ruxolitinib au fost raportate cancere cutanate non-melanom (CCNM), inclusiv carcinom bazocelular, cu celule scuamoase și cu celule Merkel. Majoritatea pacienților cu MF și PV au prezentat antecedente de tratament prelungit cu hidroxiuree și leziuni cutanate pre-maligne sau CCNM anterioare. Examinarea periodică a pielii este recomandată la pacienții care prezintă un risc crescut de cancer de piele.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, doza inițială de Ruxolitinib MSN trebuie să fie redusă. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează hemodializă, doza inițială trebuie să fie în funcție de numărul de trombocite la pacienții cu MF, în timp ce doza inițială recomandată la pacienții cu PV este o doză unică de 10 mg (vezi pct. 4.2). Dozele următoare (doză unică a 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore la pacienții cu MF; doză unică de 10 mg sau două doze a câte 5 mg administrate la intervale 12 ore la pacienții cu PV) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă. Ajustările suplimentare ale dozei trebuie efectuate cu monitorizarea atentă a siguranței și eficacității. La pacienții cu bGcG cu insuficiență renală severă, doza inițială de Ruxolitinib MSN trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu MF și PV și orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib MSN trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului. La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de Ruxolitinib MSN trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienților diagnosticați cu insuficiență hepatică în timpul tratamentului cu ruxolitinib trebuie să fie monitorizați prin efectuarea unei hemoleucograme, inclusiv formula leucocitară, cel puțin o dată la două săptămâni în primele 6 săptămâni după inițierea tratamentului cu ruxolitinib și ulterior în funcție de starea clinică odată ce funcția hepatică și hemograma s-au stabilizat.

Interacțiuni

Dacă Ruxolitinib MSN va fi administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 la pacienții cu MF și PV sau inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP3A4 și CYP2C9 (de exemplu fluconazol), doza de Ruxolitinib MSN trebuie redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi (vezi pct. 4.2 and 4.5).

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor reacțiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Utilizarea concomitentă a tratamentelor citoreductive cu Ruxolitinib MSN a fost asociată cu citopenii controlabile (vezi pct. 4.2 pentru modificări ale dozei în timpul citopeniilor).

Efecte în urma întreruperii tratamentului

Ca urmare a întreruperii temporare sau definitive a administrării Ruxolitinib MSN, simptomele MF pot reveni într-o perioadă de aproximativ o săptămână. Au existat cazuri de pacienți care au întrerupt administrarea Ruxolitinib MSN și care au prezentat reacții adverse severe, mai ales în prezența afecțiunii intercurrente acute. Nu s-a stabilit dacă întreruperea bruscă a administrării Ruxolitinib MSN a contribuit la apariția acestor reacții. Dacă nu este necesară întreruperea bruscă, poate fi avută în vedere reducerea treptată a dozei de Ruxolitinib MSN, deși utilitatea reducerii treptate nu este demonstrată.

Excipienți cu efect cunoscut

Ruxolitinib MSN conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Ruxolitinib este eliminat prin metabolizare, catalizată de izoenzimele CYP3A4 și CYP2C9. Astfel, medicamentele care inhibă aceste enzime pot duce la creștea expunerii la ruxolitinib.

Interacțiuni care duc la reducerea dozei de ruxolitinib

Inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4

Inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii și nu numai boceprevir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol)

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, ketoconazol, a dus la valori ale C_{max} și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 33%, respectiv 91% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Timpul de înjumătățire a fost prelungit de la 3,7 la 6,0 ore la administrarea concomitentă cu ketoconazol.

Atunci când ruxolitinib se administrează cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4, doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție (de exemplu de două ori pe săptămână) pentru a se depista apariția citopeniei, iar doza trebuie ajustată în funcție de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.2).

Inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (doză unică de 10 mg) cu un inhibitor dual al enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, fluconazol, a dus la C_{max} și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 47%, respectiv 232% decât în cazul administrării ruxolitinib în monoterapie.

Poate fi avută în vedere modificarea cu 50% a dozei când se administrează medicamente care sunt inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (de exemplu fluconazol). Se va evita utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

Inductori enzimatici

Inductori ai CYP3A4 (cum sunt următorii și nu numai avasimib, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutin, rifampină (rifampicină), sunătoare (Hypericum perforatum))

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, iar doza trebuie ajustată în funcție de eficacitate și siguranță (vezi pct. 4.2).

La subiecții sănătoși cărora li se administrează ruxolitinib (50 mg doză unică), în urma administrării inductorului puternic CYP3A4 rifampicină (600 mg doză zilnică, timp de 10 zile), valoarea ASC a ruxolitinib a fost mai mică cu 70% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Expunerea metaboliților activi ai ruxolitinib a rămas neschimbată. Global, activitatea farmacodinamică a ruxolitinib a fost similară, sugerând că inducția izoenzimei CYP3A4 a dus la un efect minim asupra farmacodinamicii.

Cu toate acestea, acest lucru poate fi legat de doza mare de ruxolitinib care duce la efecte farmacodinamice în jurul valorilor E_{max}. Este posibil ca, de la un pacient la altul, să fie necesară o creștere a dozei ruxolitinib atunci când se începe tratamentul cu un inductor enzimatic puternic.

Alte interacțiuni de avut în vedere care afectează ruxolitinib

Inhibitori slabi sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii și nu numai ciprofloxacina, eritromicină, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidină)

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu eritromicină 500 mg de două ori pe zi, timp de patru zile, a dus la valori ale C_{max} și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 8%, respectiv 27% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie.

Nu se recomandă ajustarea dozei atunci când ruxolitinib este administrat în asociere cu inhibitori slabi sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu eritromicină). Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția citopeniei la inițierea tratamentului cu un inhibitor moderat izoenzimei CYP3A4.

Efectele ruxolitinibului asupra altor medicamente

Substanțe transportate de P-glicoproteina sau alți transportori

Ruxolitinib poate inhiba P-glicoproteina și proteina rezistenței neoplasmului mamar (BCRP) la nivelul intestinului. Aceasta poate duce la expunerea sistemică crescută a substraturilor acestor transportori, cum sunt dabigatran etexilat, ciclosporină, rosuvastatină și, posibil, digoxină. Se recomandă monitorizarea terapeutică a medicamentelor (MTM) sau monitorizarea clinică a substanței afectate. Există posibilitatea ca inhibarea P-gp și BCRP la nivelul intestinului să poată fi redusă la minimum dacă intervalul dintre administrările concomitente este cât mai lung posibil.

Un studiu la subiecți sănătoși a evidențiat faptul că ruxolitinib nu a inhibat metabolismul substratului izoenzimei CYP3A4 oral, midazolam. Prin urmare, nu este anticipată nicio creștere a expunerii la substraturile izoenzimei CYP3A4 când acestea sunt administrate concomitent cu ruxolitinib. Un alt studiu la subiecți sănătoși a evidențiat faptul că ruxolitinib nu afectează farmacocinetica contraceptivelor orale care conțin etinilestradiol și levonorgestrel. Prin urmare, nu se anticipează ca eficacitatea contraceptivelor în această combinație să fie compromisă de administrarea concomitentă a ruxolitinib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Ruxolitinib MSN la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale au evidențiat faptul că ruxolitinib este embriotoxic și fetotoxic. Nu s-a observat teratogenicitatea la șobolan sau iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparate cu cea mai mare doză clinică sunt reduse și, prin urmare, rezultatele au o relevanță limitată la om (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Ca măsură de precauție, utilizarea Ruxolitinib MSN în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepție

Femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Ruxolitinib MSN. În cazul apariției sarcinii în timpul tratamentului cu Ruxolitinib MSN, trebuie efectuată o evaluare a raportului risc - beneficiu în funcție de individ, cu o consiliere atentă privind posibilele riscuri asupra fătului (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Ruxolitinib MSN nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3), prin urmare, alăptarea trebuie să fie întreruptă când se începe tratamentul. Nu se cunoaște dacă ruxolitinib și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea ruxolitinib și a metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există date privind efectul ruxolitinib asupra fertilității la om. În studiile la animale, nu s-au observat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ruxolitinib are un efect sedativ neglijabil sau nu are niciun efect sedativ. Cu toate acestea, pacienții care prezintă amețeli după administrarea ruxolitinib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mielofibroză

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost trombocitopenia și anemia.

Reacțiile adverse hematologice (orice grad pe baza Criteriilor terminologiei comune pentru evenimente adverse [CTCAE]) au inclus anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) și neutropenia (20,8%).

Anemia, trombocitopenia și neutropenia sunt efecte asociate dozei.

Cele mai frecvente trei reacții adverse non-hematologice au fost învinețirea (33,3%), alte tipuri de hemoragie (inclusiv epistaxis, hemoragie postoperatorie și hematurie) (24,3%) și amețelile (21,9%).

Cele mai frecvente trei anomalii non-hematologice de laborator identificate ca reacții adverse au fost concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei (40,7%), aspartataminotransferazei (31,5%) și hipertrigliceridiei (25,2%). În studiile clinice de fază 3 privind MF, nu au fost observate hipertrigliceridie sau concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei de grad 3 sau 4 CTCAE, nici concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei de grad 4 CTCAE sau hipercolesterolemie.

Înteruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, indiferent de cauză, a fost observată la 30,0% dintre pacienți.

Policitemia vera

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost anemie și valori serice crescute ale alaninaminotransferazei.

Reacțiile adverse hematologice (orice grad CTCAE) au inclus anemie (61,8%), trombocitopenie (25,0%) și neutropenie (5,3%). Anemia și trombocitopenia de grad 3 sau 4 CTCAE au fost raportate la 2,9%, respectiv 2,6% dintre pacienți.

Trei dintre cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost creștere ponderală (20,3%), amețelă (19,4%), și cefalee (17,9%).

Trei dintre cele mai frecvente anomalii non-hematologice de laborator (orice grad CTCAE) identificate ca fiind reacții adverse au fost concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei (45,3%), concentrații plasmatice crescute ale aspartat aminotransferazei (42,6%) și hipercolesterolemie (34,7%). Nu au fost observate concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei sau hipercolesterolemie de grad 4 CTCAE și a fost observat un caz cu concentrație plasmatică crescută a aspartat aminotransferazei grad 4 CTCAE .

Înteruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, indiferent de cauză, a fost observată la 19,4% dintre pacienți.

Boala GcG acută

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) au fost trombocitopenia, anemia și neutropenia, valori crescute ale alanin aminotransferazei și valori crescute ale aspartat aminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse (>50%) la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH2 și pacienți copii și adolescenți din REACH4) au fost anemie, neutropenie, valori crescute ale alanin aminotransferazei, hipercolesterolemie și trombocitopenie.

Modificările hematologice de laborator identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au inclus trombocitopenia (85,2% și 55,1%), anemia (75,0% și 70,8%) și neutropenia (65,1% și 70,0%). Anemia grad 3 a fost raportată la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 45,8% dintre pacienții copii și adolescenți din grupul general de copii și adolescenți. Trombocitopenia grad 3 și 4 a fost raportată la 31,3%, respectiv la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 14,6%, respectiv 22,4% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Neutropenia grad 3 și 4 a fost raportată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienții din REACH2 și la 32,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au fost infecția cu citomegalovirus (CMV) (32,3% și 31,4%), sepsisul (25,4% și 9,8%), infecțiile căilor urinare (17,9% și 9,8%), hipertensiune arterială (13,4% și 17,6%), respectiv greață (16,4% și 3,9%).

Cele mai frecvente anomalii non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4), au fost valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (54,9% și 63,3%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,3% și 50,0%) și hipercolesterolemia (49,2% și 61,2%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, a fost raportată creștere de grad 3 a alanin aminotransferazei la 17,6% dintre pacienții din REACH2 și 27,3% dintre pacienții din populația de copii și adolescenți.

Înteruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s-a observat la 29,4% dintre pacienți în REACH2 și la 21,6% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Boala GcG cronică

Cel mai frecvent raportate reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) au fost anemia, hipercolesterolemia și valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH3 și pacienți copii și adolescenți din REACH5) au fost neutropenie, hipercolesterolemie și valori crescute ale alanin aminotransferazei.

Modificările non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au inclus anemia (68,6% și 49,1%), neutropenia (36,2% și 59,3%) și trombocitopenia (34,4% și 35,2%). Anemia grad 3 a fost raportată la 14,8% dintre pacienți în REACH3 și la 17,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. A fost raportată neutropenie grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv la 6,7% dintre pacienți din REACH3 și la 17,3%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost raportată la 5,9%, respectiv 10,7% dintre pacienții copii și adolescenți din REACH3 și la 7,7%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au fost hipertensiunea arterială (15,0% și 14,5%) și cefaleea (10,2% și 18,2%).

Cele mai frecvente modificări non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și

REACH5) au fost hipercolesterolemia (52,3% și 54,9%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,2% și 45,5%) și valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (43,1% și 50,9%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, anomalii ale rezultatelor de laborator de grad 3, raportate la pacienții din populația de copii și adolescenți, au inclus valori crescute ale alanin aminotransferazei (14,9%) și valori crescute ale aspartat aminotransferazei (11,5%).

Înteruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s-a observat la 18,1% dintre pacienți din REACH3 și la 14,5% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Listă sub formă a tabel a reacțiilor adverse

Siguranța administrării ruxolitinib la pacienții cu MF a fost evaluată utilizând datele de urmărire pe termen lung din două studii de fază 3 (COMFORT-I și COMFORT-II), inclusiv date de la pacienții randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=301) și pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea de la tratamentele de control (n=156). Expunerea mediană pe care se bazează categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse pentru pacienții cu MF a fost de 30,5 luni (interval 0,3 până la 68,1 luni).

Siguranța administrării ruxolitinib la pacienții cu PV a fost evaluată utilizând datele de urmărire pe termen lung din două studii de fază 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), inclusiv date de la pacienții randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=184) și pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea de la tratamentele de control (n=156). Expunerea mediană pe care se bazează categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse pentru pacienții cu PV a fost de 41,7 luni (interval 0,03 până la 59,7 luni).

Siguranța ruxolitinib la pacienții cu bGcG acută a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH2 și în studiul REACH4 de fază 2. REACH2 a inclus date de la 201 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=152) și de la pacienți cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea acestora din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (n=49). Expunerea mediană pe care s-au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 8,9 săptămâni (intervalul 0,3 până la 66,1 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă (6 pacienți din REACH2 și 45 pacienți din REACH4), expunerea mediană a fost de 16,7 săptămâni (interval de la 1,1 până la 48,9 săptămâni).

Siguranța ruxolitinib la pacienții cu bGcG cronică pacienți a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH3, și în studiul REACH5, de fază 2. REACH3 a inclus date de la 226 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=165) și de la pacienți tratați cu cel mai bun tratament disponibil și care cu schimbat tratamentul apoi cu ruxolitinib (n=61). Expunerea mediană pe care s-au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 41,4 săptămâni (intervalul 0,7 până la 127,3 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă (10 pacienți din REACH3 și 45 pacienți din REACH5), expunerea mediană a fost de 57,1 săptămâni (interval de la 2,1 la 155,4 săptămâni).

În cadrul programului de studii clinice, gravitatea reacțiilor adverse a fost evaluată pe baza CTCAE, definindu-se grad 1 = ușoare, grad 2 = moderate, grad 3 = severe, grad 4 = cu potențial letal sau incapacitante, grad 5 = exitus.

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice în MF și PV (Tabelul 6) și în bGcG acută și cronică (Tabelul 7) sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente primele. Suplimentar, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 6 Categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în studii de fază 3 în MF și PV

Reacție adversă	Categoria de frecvență pentru pacienții cu MF	Categoria de frecvență pentru pacienții cu PV
Infecții și infestări		
Infecții ale căilor urinare ^d	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Herpes zoster ^d	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pneumonie	Foarte frecvente	Frecvente
Sepsis	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tuberculoză	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută ^e
Reactivarea HBV	Cu frecvență necunoscută ^e	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice^{a,d}		
Anemie ^a		
Grad 4 CTCAE ^c (<6,5g/dl)	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Grad 3 CTCAE ^c (<8,0 – 6,5g/dl)	Foarte frecvente	Frecvente
Orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie ^a		
Grad 4 CTCAE ^c (<25 000/mm ³)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Grad 3 CTCAE ^c (50 000 – 25 000/mm ³)	Foarte frecvente	Frecvente
Orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie ^a		
Grad 4 CTCAE ^c (<500/mm ³)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Grad 3 CTCAE ^c (<1 000 – 500/mm ³)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Frecvente
Pancitopenie ^{a, b}		
Frecvente		
Hemoragie (orice hemoragie, inclusiv hemoragie intracraniană și gastro- intestinală, echimoze și alte tipuri de hemoragie)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Echimoze	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hemoragie gastro- intestinală	Foarte frecvente	Frecvente
Hemoragie intracraniană	Frecvente	Mai puțin frecvente
Alte tipuri de hemoragie (inclusiv epistaxis, hemoragie post-procedurală și hematurie)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hipercolesterolemie ^a Orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrigliceridemie ^a Orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creștere ponderală	Foarte frecvente	Foarte frecvente

Tulburări ale sistemului nervos		
Vertij	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Concentrații crescute ale lipazei, orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Flatulență	Frecvente	Frecvente
Tulburări hepatobiliare		
Concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei ^b		
Grad 3 CTCAE ^c (> 5x – 20 x LNS)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei ^a		
Orice grad CTCAE ^c	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare		
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente
^a Frecvența se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială. ^b Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor <100x10 ⁹ /l și numărul neutrofililor de <1,5x10 ⁹ /l (sau număr scăzut al leucocitelor de grad 2 dacă numărul neutrofililor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator ^c Criteriile terminologiei comune pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 3.0; grad 1 = ușoare, grad 2 = moderate, grad 3 = severe, grad 4 = cu potențial letal ^d Aceste reacții adverse sunt discutate în text. ^e Reacții adverse derivate din experiența de după punerea pe piață		

La întreruperea tratamentului, pacienții cu MF pot prezenta recidiva simptomelor MF, cum sunt oboseală, durere osoasă, febră, prurit, sudorație nocturnă, splenomegalie simptomatică și scădere ponderală. În studiile clinice privind MF, scorul total al simptomelor pentru simptomele MF au revenit treptat la valoarea inițială într-o perioadă de 7 zile de la întreruperea administrării dozei (vezi pct. 4.4).

Tabelul 7 Categoriile de frecvență a reacțiilor adverse raportate în studiile clinice de fază III în bGcG

	bGcG acută (REACH2)	bGcG acută (populație copii și adolescenți)	bGcG cronică (REACH3)	bGcG cronică (populație copii și adolescenți)
Reacție adversă	Categoria de frecvență	Categoria de frecvență	Categoria de frecvență	Categoria de frecvență
Infecții și infestări				
Infecții asociate cu CMV	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Grad ≥3 CTCAE ³	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	N/A ⁵
Sepsis	Foarte frecvente	Frecvente	-	-6
Grad ≥3 CTCAE ⁴	Foarte frecvente	Frecvente	-	-6
Infecții ale căilor urinare	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Grad ≥3 CTCAE	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Infecții cu virusul BK	-6	-6	Frecvente	Frecvente
Grad ≥3 CTCAE	-6	-6	Mai puțin frecvente	N/A ⁵
Tulburări hematologice și limfatice				
Trombocitopenie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Grad 4 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie ^{1,2}	Foarte frecvente	Foarte frecvente	-6	-6
Tulburări metabolice și de nutriție				
Hipercolesterolemie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Frecvente	N/A ⁵	Frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	Frecvente	N/A ⁵	Mai puțin frecvente	Frecvente
Creștere ponderală	-6	-6	Frecvente	Frecvente
Grad ≥3 CTCAE	-6	-6	N/A ⁵	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
Cefalee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad ≥3 CTCAE	Mai puțin frecvente	N/A ⁵	Frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare				
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad ≥3 CTCAE	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale				
Concentrații plasmatice crescute ale lipazei ¹	-6	-6	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	-6	-6	Frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	-6	-6	Mai puțin frecvente	Frecvente
Concentrații plasmatice crescute ale amilazei ¹	-6	-6	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	-6	-6	Frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	-6	-6	Frecvente	N/A ⁵
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	-	-6
Grad ≥3 CTCAE	Mai puțin frecvente	N/A ⁵	-	-6
Constipație	-	-6	Frecvente	Frecvente
Grad ≥3 CTCAE	-	-6	N/A ⁵	N/A ⁵
Tulburări hepatobiliare				
Concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Grad 4 CTCAE	Frecvente	N/A ⁵	Mai puțin frecvente	Frecvente

Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Grad 4 CTCAE	N/A ⁵	N/A ⁵	Mai puțin frecvente	N/A ⁵
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Concentrații plasmatice crescute ale fosfokinazei ¹	-6	-6	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	-6	-6	Frecvente	N/A ⁵
Grad 4 CTCAE	-6	-6	Frecvente	N/A ⁵
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Concentrații plasmatice crescute ale creatininei ¹	-6	-6	Foarte frecvente	Frecvente
Grad 3 CTCAE	-6	-6	Frecvente	N/A ⁵
Grad 4 CTCAE	-6	-6	N/A ⁵	N/A ⁵
¹ Frecvența se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială. ² Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor <100x10 ⁹ /l și numărul neutrofilelor de <1,5x10 ⁹ /l (sau număr scăzut al leucocitelor grad 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator. ³ Criteriile terminologiei comune pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ⁴ Grad ≥3 sepsis include 20 (10%) evenimente de grad 5 în REACH2. Nu au existat evenimente de grad 5 la copii și adolescenți. ⁵ Nu este cazul: nu sunt raportate cazuri ⁶ “-”: reacție adversă neidentificată în această indicație				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anemie

În studiile clinice de fază 3 privind MF, perioada mediană până la apariția primei reacții adverse de anemie stadializat grad 2 sau mai mare conform CTCAE a fost de 1,5 luni. Un pacient (0,3%) a întrerupt tratamentul din cauza anemiei.

La pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib scăderea medie a concentrației plasmatice a hemoglobinei a atins limita inferioară de aproximativ 10 g/litru sub valoarea inițială, după 8 până la 12 săptămâni de tratament și apoi treptat a atins o nouă stare de echilibru de aproximativ 5 g/litru sub valoarea inițială. Acest model a fost observat la pacienți indiferent dacă li s-au administrat transfuzii în timpul tratamentului.

În cadrul studiului randomizat, placebo-controlat, COMFORT-I, la 60,6% dintre pacienții cu MF tratați cu ruxolitinib și la 37,7% dintre pacienții cu MF tratați cu placebo s-au administrat transfuzii sanguine cu masă eritocitară în timpul tratamentului randomizat. În cadrul studiului COMFORT-II, rata transfuziilor sanguine masă eritocitară a fost de 53,4% în brațul de tratament cu ruxolitinib și 41,1% în brațul de tratament cu administrarea celui mai bun tratament disponibil.

În perioada de randomizare din studiile pivot, anemia a fost mai puțin frecventă la pacienții cu PV decât la pacienții cu MF (40,8% comparativ cu 82,4%). La categoria de pacienți cu PV, au fost raportate evenimente de grad 3 și 4 CTCAE la 2,7%, în timp ce la pacienții cu MF, frecvența a fost de 42,56%.

În studiile de fază III privind bGcG acută (REACH2) și cronică (REACH3), anemia (toate gradele) a fost raportată la 75,0% și 68,6% dintre pacienți. Anemia de grad 3 CTCAE a fost raportată la 47,7%, respectiv 14,8% dintre pacienți. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută și cronică, anemia (toate gradele) a fost raportată la 70,8% și la 49,1% dintre pacienți, gradul 3 CTCAE a fost raportat la 45,8%, respectiv 17,0% dintre pacienți.

Trombocitopenie

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, la pacienții care au dezvoltat trombocitopenie de grad 3 sau 4, timpul median până la apariția acesteia a fost de aproximativ 8 săptămâni. În general, trombocitopenia a fost reversibilă la reducerea dozei sau întreruperea administrării acesteia. Timpul median de recuperare a numărului de trombocite de peste 50 000/mm³ a fost de 14 zile. În perioada de randomizare, au fost administrate transfuzii cu trombocite la 4,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib și la 4,0% dintre pacienții cărora li s-au administrat scheme de control.

Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei a avut loc la 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib și 0,9% dintre pacienții cărora li s-au administrat scheme de control. Pacienții cu un număr de trombocite între 100 000/mm³ și 200 000/mm³ înainte de începerea administrării ruxolitinib au prezentat o frecvență mai ridicată a apariției trombocitopeniei de grad 3 sau 4 comparativ cu pacienții cu număr de trombocite > 200 000/mm³ (64,2% comparativ cu 38,5%).

În perioada de randomizare din studiile pivot, rata pacienților care au prezentat trombocitopenie a fost mai mică la pacienții cu PV (16,8%) decât la pacienții cu MF (69,8%). Frecvența trombocitopeniei severe (și anume grad 3 și 4 CTCAE) a fost mai mică la pacienții cu PV (2,7%) decât la pacienții cu MF (11,6%).

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost observată la 31,3%, respectiv 47,7% dintre pacienți. În studiul de fază 3 privind bGcG cronică (REACH3), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost inferioară (5,9% și 10,7%) celei din bGcG acută. Frecvența trombocitopeniei de grad 3 (14,6%) și 4 (22,4%) la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută a fost mai mică decât în studiul REACH2. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG cronică, trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost mai mică (7,7% și 11,1%) decât la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută.

Neutropenie

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, la pacienții care au dezvoltat neutropenie de grad 3 sau 4, timpul median până la apariția acesteia a fost de aproximativ 12 săptămâni. În perioada de randomizare, menținerea sau reducerea dozei din cauza neutropeniei au fost raportate la 1,0% dintre pacienți, iar 0,3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza neutropeniei.

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienții cu PV, neutropenia a fost raportată la 1,6% dintre pacienții expuși la ruxolitinib comparativ cu 7% din tratamentele de referință. În brațul în care s-a administrat ruxolitinib, un pacient a prezentat neutropenie de grad 4 CTCAE. O urmărire extinsă a pacienților tratați cu ruxolitinib a evidențiat 2 pacienți care au raportat neutropenie de grad 4 CTCAE.

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), neutropenia grad 3 și 4 a fost observată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienți. În studiul de fază III privind bGcG cronică (REACH3), neutropenia grad 3 și 4 a fost inferioară (9,5% și 6,7%) celei în bGcG acută. La copii și adolescenți, frecvența neutropeniei de grad 3 și 4 a fost de 32,0%, respectiv 22,0% la pacienții cu bGcG acută și de 17,3%, respectiv 11,1% la pacienții cu bGcG cronică.

Hemoragie

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, evenimentele referitoare la hemoragie (inclusiv intracraniană și gastro-intestinală, echimoze și alte tipuri de hemoragie) au fost raportate la 32,6% dintre pacienții expuși la ruxolitinib și la 23,2% dintre pacienții expuși la tratamentele de referință (placebo sau cel mai bun tratament disponibil). Frecvența evenimentelor de grad 3 până la 4 a fost similară la pacienții

căroră li s-au administrat ruxolitinib sau tratamentele de referință (4,7% comparativ cu 3,1%). Cei mai mulți pacienți cu reacții adverse hemoragice în timpul tratamentului au raportat echimoze (65,3%). Echimozele au fost cel mai frecvent eveniment raportat la pacienții căroră li s-a administrat ruxolitinib comparativ cu pacienții căroră li s-au administrat tratamentele de referință (21,3% comparativ cu 11,6%). Hemoragia intracraniană a fost raportată la 1% dintre pacienții expuși la ruxolitinib și la 0,9% dintre pacienții expuși la tratamentele de referință. Hemoragia gastro- intestinală a fost raportată la 5,0% dintre pacienții expuși la ruxolitinib comparativ cu 3,1% dintre pacienții expuși la tratamentele de referință. Alte evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv evenimente cum sunt epistaxis, hemoragie post-procedurală și hematurie) au fost raportate la 13,3% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib și la 10,3% dintre pacienții tratați cu tratamentele de referință.

În timpul studiilor clinice de urmărire pe termen lung de fază 3 în MF, frecvența cumulată a evenimentelor hemoragice a crescut proporțional cu creșterea timpului de urmărire. Evenimentele care au constat în echimoze au fost cel mai frecvent raportate evenimente hemoragice (33,3%). Evenimentele care au constat în hemoragie intracraniană și gastro-intestinală au fost raportate la 1,3%, respectiv 10,1% dintre pacienți.

În perioada comparativă din studiile de fază 3 la pacienții cu PV, au fost raportate evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv hemoragie intracraniană și gastro-intestinală, echimoze și alte tipuri de hemoragie) la 16,8% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib, la 15,3% dintre pacienții căroră li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 12,0% dintre pacienții căroră li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2. Echimozele au fost raportate la 10,3% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib, la 8,1% dintre pacienții căroră li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 2,7% dintre pacienții căroră li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2. Nu au fost raportate evenimente de hemoragie intracraniană sau hemoragie gastro-intestinală la pacienții căroră li s-a administrat ruxolitinib. Un pacient tratat cu ruxolitinib a prezentat un eveniment care a constat în hemoragie de gradul 3 (hemoragie post-procedurală); nu a fost raportată hemoragie de grad 4. Alte evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv evenimente cum sunt epistaxis, hemoragie post-procedurală, hemoragie gingivală) au fost raportate la 8,7% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib, la 6,3% dintre pacienții tratați cu cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 6,7% dintre pacienții tratați cu cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2.

În timpul studiilor clinice de urmărire pe termen lung de fază 3 în PV, frecvența cumulată a evenimentelor hemoragice a crescut proporțional cu creșterea timpului de urmărire. Evenimentele care au constat în echimoze au fost cel mai frecvent raportate evenimente hemoragice (17,4%). Evenimentele care au constat în hemoragie intracraniană și gastro-intestinală au fost raportate la 0,3%, respectiv 3,5% dintre pacienți.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate evenimente hemoragice la 25,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente hemoragice au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (5,9% în brațul în care s-a administrat ruxolitinib, față de 6,7% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (9,2% față de 6,7%) și alte evenimente hemoragice (13,2% față de 10,7%). Evenimente de hemoragie intracraniană au fost raportate la 0,7% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil și la niciun pacient din brațul în care s-a administrat ruxolitinib. La pacienții copii și adolescenți, frecvența evenimentelor hemoragice a fost de 23,5%. Evenimentele raportate la $\geq 5\%$ dintre pacienți au fost cistită hemoragică și epistaxis (5,9% fiecare). Nu au fost raportate evenimente hemoragice intracraniene la copii și adolescenți.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate evenimente hemoragice la 11,5%, respectiv la 14,6% dintre pacienții din brațul în care s-a

administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente care au constat în hemoragie au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (4,2% în brațul în care s-a administrat ruxolitinib față de 2,5% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (1,2% față de 3,2%) și alte evenimente hemoragice (6,7% față de 10,1%). La pacienții copii și adolescenți, frecvența evenimentelor hemoragice a fost de 9,1%. Evenimentele raportate au fost epistaxis, hematochezie, hematom, hemoragie post-procedurală și hemoragie cutanată (1,8% fiecare). Nu au fost raportate evenimente constând în hemoragie intracraniană la pacienții cu bGcG cronică.

Infecții

În cadrul studiilor clinice pivot, de fază III privind MF, a fost raportată infecția tractului urinar de grad 3 sau 4 la 1,0% dintre pacienți, herpes zoster la 4,3% dintre pacienți și tuberculoză la 1,0% dintre pacienți. În studiile clinice de fază 3, sepsisul a fost raportat la 3,0% dintre pacienți. O monitorizare extinsă a pacienților tratați cu ruxolitinib nu a evidențiat tendințe de creștere a ratei de apariție a sepsisului în timp.

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienții cu PV, a fost raportat un caz (0,5%) de infecție de grad 3 CTCAE la nivelul căilor urinare și niciun caz de infecție a căilor urinare de grad 4. Rata apariției herpes zoster a fost similară la pacienții cu PV (4,3%) și la pacienții cu MF (4,0%). A fost raportat un caz de nevralgie post-herpetică de grad 3 CTCAE la pacienții cu PV. Pneumonia a fost raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib comparativ cu 1,6% dintre pacienții din tratamentele de referință. Niciun pacient din brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib nu a raportat sepsis sau tuberculoză.

În timpul studiilor de urmărire pe termen de fază 3 în PV, infecții frecvent raportate au fost infecții ale căilor urinare (11,8%), herpes zoster (14,7%) și pneumonie (7,1%). Sepsisul a fost raportat la 0,6% dintre pacienți. Niciun pacient nu a raportat tuberculoză în urmărirea pe termen lung.

În *perioada comparativă* a studiului de fază III pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 9,9% (grad ≥ 3 , 3,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,7% (grad ≥ 3 , 6,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții CMV la 28,3% (grad ≥ 3 , 9,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 24,0% (grad ≥ 3 , 10,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 12,5% (grad ≥ 3 , 11,1%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 8,7% (grad ≥ 3 , 6,0%) dintre pacienții în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK numai în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib, la 3 pacienți, un eveniment fiind de grad 3. În *perioada extinsă de urmărire* a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 17,9% (grad ≥ 3 , 6,5%) și infecții CMV la 32,3% (grad ≥ 3 , 11,4%) dintre pacienți. Infecția cu CMV, cu afectarea altor organe, a fost observată la foarte puțini pacienți; au fost raportate colită, enterită și infecție gastrointestinală asociate cu CMV de orice grad, la patru, doi, respectiv un pacient. Au fost raportate evenimente asociate cu sepsis, inclusiv șoc septic, de orice grad la 25,4% (grad ≥ 3 , 21,9%) dintre pacienți. Infecțiile tractului urinar și evenimentele de sepsis au fost raportate cu o frecvență mai scăzută la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută (9,8% fiecare) comparativ cu pacienții adulți și adolescenți. Infecțiile cu CMV au fost raportate la 31,4% dintre pacienții copii și adolescenți (grad 3, 5,9%).

În *perioada comparativă* a studiului de fază III pentru bGcG cronică (REACH3), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 8,5% (grad ≥ 3 , 1,2%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥ 3 , 1,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK la 5,5% (grad ≥ 3 , 0,6%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 1,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții cu CMV la 9,1% (grad ≥ 3 , 1,8%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,8% (grad ≥ 3 , 1,9%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 2,4% (grad ≥ 3 , 2,4%) dintre pacienții din

brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥ 3 , 5,7%) în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. În *perioada extinsă de urmărire* a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar și infecții cu virusul BK la 9,3% (grad ≥ 3 , 1,3%), respectiv 4,9% (grad ≥ 3 , 0,4%) dintre pacienți. Au fost raportate infecții CMV și sepsis la 8,8% (grad ≥ 3 , 1,3%) și 3,5% (grad ≥ 3 , 3,5%) dintre pacienți. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG cronică, infecțiile tractului urinar au fost raportate la 5,5% (gradul 3, 1,8%) dintre pacienți, iar infecția cu virusul BK a fost raportată la 1,8% (fără grad ≥ 3) dintre pacienți.

Infecțiile cu CMV au apărut la 7,3% (fără grad ≥ 3) dintre pacienți.

Concentrații crescute ale lipazei

În perioada de randomizare din studiul RESPONSE, agravarea lipazemiei a fost mai accentuată în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu brațul de control, în principal, din cauza diferențelor dintre creșterile de grad 1 (18,2% față de 8,1%). Creșterile de grad ≥ 2 au fost similar între brațele de tratament. În RESPONSE 2, frecvențele au fost comparabile între brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu brațul de control (10,8% față de 8%). În timpul urmăririi pe termen lung din studiile de fază 3 în PV, 7,4%, respectiv 0,9% dintre pacienți au raportat o creștere de grad 3 și grad 4 a valorilor lipazemiei. La acești pacienți nu au fost raportate semne și simptome ale pancreatitei concomitent cu concentrații plasmatice crescute ale lipazemiei.

În studiile de fază 3 în MF, au fost raportate concentrații mari ale lipazemiei la 18,7%, respectiv 19,3% dintre pacienții din brațele de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 16,6% și 14,0% din brațele de control din studiile COMFORT-I, respectiv COMFORT-II. La pacienții cu concentrații crescute ale lipazemiei, nu au fost raportate semne și simptome ale pancreatitei.

În *perioada comparativă* a studiului fază III, pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 19,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 12,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (3,1% față de 5,1%) și grad 4 (0% față de 0,8%). Pe durata urmăririi extinse a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 32,2% dintre pacienți; valori de grad 3 și 4 au fost raportate la 8,7%, respectiv 2,2% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei la 20,4% dintre pacienții copii și adolescenți (gradele 3 și 4: 8,5% și, respectiv, 4,1%).

În *perioada comparativă* a studiului fază III, pentru indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 32,1% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 23,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (10,6% față de 6,2%) și grad 4 (0,6% față de 0%). Pe durata extinsă a urmăririi pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 35,9% dintre pacienți; au fost observate valori de grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv 0,4% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei cu o frecvență mai mică (20,4%, grad 3 și 4: 8,8% și, respectiv, 1,9%) la pacienții copii și adolescenți.

Tensiune arterială sistolică crescută

În cadrul studiilor clinice pivot de fază III la pacienții cu MF, s-a înregistrat o creștere a tensiunii arteriale sistolice de 20 mmHg sau mai mult față de valoare de bază la 31,5% dintre pacienții care au efectuat minimum o vizită comparativ cu 19,5% dintre pacienții din brațul de control. În studiul COMFORT-I (pacienți cu MF), creșterea medie față de valoare de bază a TA (tensiunii arteriale) sistolice a fost de 0 până la 2 mmHg la administrarea ruxolitinib comparativ cu o scădere de 2 până la 5 mmHg în brațul în care s-a administrat placebo. În studiul COMFORT-II, valorile medii au evidențiat o mică diferență între pacienții tratați cu ruxolitinib și pacienții cu MF din brațul de control.

În perioada de randomizare din studiul pivot la pacienții cu PV, tensiunea arterială sistolică medie a crescut cu 0,65 mmHg în brațul în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu o scădere cu 2 mmHg a acesteia în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 106 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani, cu bGcG: 51 pacienți (45 pacienți în REACH4 și 6 pacienți în REACH2) în studiile privind bGcG acută și 55 pacienți (45 pacienți în REACH5 și 10 pacienți în REACH3) în studiile privind bGcG cronică. Profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ruxolitinib a fost similar celui observat la pacienții adulți.

Vârstnici

A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 29 pacienți în studiul REACH2 și 25 pacienți în studiul în REACH3, cu vârsta peste 65 ani și tratați cu ruxolitinib. Per total, nu au fost identificate probleme noi de siguranță și profilul de siguranță la pacienții cu vârsta peste 65 ani corespunde, în general, cu cel la pacienților cu vârsta cuprinsă între 18 până la 65 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru supradoza cu ruxolitinib . Au fost administrate doze unice de până la 200 mg cu un nivel acceptabil de tolerabilitate acută. Dozele repetate, mai mari decât doza recomandată, sunt asociate cu mielosupresie crescută, inclusiv leucopenie, anemie și trombocitopenie. Trebuie administrat tratamentul adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

Nu se așteaptă ca hemodializa să crească eliminarea ruxolitinib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein kinazelor, codul ATC: L01EJ01

Mecanism de acțiune

Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al JAK kinazelor (JAK), JAK1 și JAK2 (valori IC_{50} de 3,3 nM și 2,8 nM pentru enzimele JAK1, respectiv JAK2). Acestea mediază semnalizarea unui număr de citokine și factori de creștere care sunt importanți în hematopoieză și funcția sistemului imun.

MF și PV sunt neoplazii mieloproliferative, cunoscute a fi asociate cu dereglarea semnalizării JAK1 și JAK2. Se consideră că la baza dereglării sunt incluse niveluri ridicate de citokine circulante care activează calea JAK-STAT, mutațiile tip „gain-of-function”, cum este JAK2V617F, și anularea mecanismelor de reglare negativă. Pacienții cu MF prezintă o semnalizare JAK dereglată indiferent de prezența mutației

JAK2V617F. Mutații activate ale JAK2 (V617F sau exon 12) sunt identificate la >95% dintre pacienții cu PV.

Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT și proliferarea celulară în cazul modelelor celulare dependente de citokine ale neoplaziilor hematologice, ca și proliferarea celulelor Ba/F3 devenite independente de citokine prin expresia proteinei mutante JAK2V617F, cu valori IC₅₀ variind între 80 până la 320 nM.

Calea de semnalizare JAK-STAT joacă un rol în reglarea dezvoltării, proliferării și activării câtorva tipuri de celule ale sistemului imunitar, importante pentru patogeneză bGcG.

Efecte farmacodinamice

Ruxolitinib inhibă fosforilarea STAT3 indusă de citokine în sângele integral la subiecții sănătoși, pacienții cu MF și pacienții cu PV. Ruxolitinib a dus la inhibarea maximă a fosforilării STAT3 la 2 ore de la administrarea dozei, aceasta revenind aproape la valoarea inițială într-un interval de timp de până la 8 ore atât la pacienții sănătoși, cât și la pacienții cu MF, fără a indica nicio acumulare de metaboliți primari sau activi.

Creșterile nivelurilor bazale ale markerilor inflamatori asociați cu simptome constituționale, cum sunt TNF α , IL-6 și CRP la subiecți cu MF, au scăzut în urma tratamentului cu ruxolitinib. Pacienții cu MF nu au devenit refractari, în timp, la efectele farmacodinamice ale tratamentului cu ruxolitinib.

În mod similar, pacienții cu PV au prezentat, de asemenea, creșteri față de valoarea inițială a markerilor inflamatorii. Valorile acestor markeri au scăzut după tratamentul cu ruxolitinib.

În cadrul unui studiu minuțios privind intervalul QT la subiecții sănătoși, nu a existat nicio indicație a existenței vreunui efect de prelungire QT/QTc a ruxolitinib administrat în doze unice de până la doza supratereapeutică de 200 mg, evidențind faptul că ruxolitinib nu are niciun efect asupra repolarizării cardiace.

Eficacitate și siguranță clinică

Mielofibroză

Au fost efectuate două studii randomizate, de fază III (COMFORT-I și COMFORT-II), la pacienții cu MF (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esențială). În ambele studii, pacienții au prezentat splenomegalie palpabilă de minimum 5 cm sub rebordul costal și o categorie de risc intermediar-2 sau risc ridicat în funcție de Criteriile Convenite de Grupul de Lucru Internațional (IWG). Doza inițială de ruxolitinib a fost stabilită în funcție de numărul de trombocite. Pacienții cu număr de trombocite $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ nu au fost eligibili pentru înrolarea în studiile COMFORT, dar 69 pacienți au fost înrolați în studiul EXPAND, un studiu deschis, de fază Ib, pentru stabilirea dozei, la pacienții cu MF (MF primară, MF post-policitemia vera sau MF post-trombocitemie esențială) și număr inițial de trombocite $\geq 50\ 000$ și $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I a fost un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat pe 309 pacienți care au fost refractari sau care nu au fost candidați pentru tratamentul disponibil. Criteriul principal de eficacitate a fost procentul de subiecți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 24, conform măsurătorilor efectuate prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau computer tomograf (CT).

Criteriile finale secundare au inclus durata de menținere a unei reduceri mai mari sau egale cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, procentul de pacienți care au prezentat o reducere mai mare sau egală cu 50% din scorul total al simptomelor, modificările scorurilor totale ale simptomelor, comparativ cu valoarea inițială, în săptămâna 24, conform măsurătorilor înscrise în jurnalul v2.0 din Formularul de Evaluare a Simptomelor MF (MFSAF), precum și supraviețuirea totală.

COMFORT-II a fost un studiu deschis, randomizat, efectuat pe 219 pacienți. Pacienții au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra ruxolitinib comparativ cu cel mai bun tratament disponibil. În cadrul brațului de administrare a celui mai bun tratament disponibil, la 47% dintre pacienți s-a administrat hidroxiuree, iar 16% dintre pacienți au utilizat glucocorticoizi. Criteriul principal final de eficacitate a fost procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 48, conform măsurătorilor efectuate prin RMN sau CT.

Criteriile secundare finale de evaluare au inclus procentul de subiecți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 24, și durata menținerii unei reduceri mai mari sau egale cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic.

În cadrul COMFORT-I și COMFORT-II, datele demografice inițiale privind pacienții și caracteristicile bolii au fost comparabile între brațele de tratament.

Tabelul 8 Procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 24, în cadrul COMFORT-I, și în săptămâna 48 în cadrul COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Cel mai bun tratament disponibil (N=72)
Momente	Săptămâna 24		Săptămâna 48	
Număr (%) de subiecți cu volumul splenic redus cu $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervale de încredere 95%	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	

Un procent semnificativ mai mare de pacienți din cadrul brațului de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic (Tabelul 8), indiferent de prezența sau absența mutației JAK2V617F (Tabelul 9) sau de subtipul bolii (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esențială).

Tabelul 9 Procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic după prezența mutației JAK (set de siguranță)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Cel mai bun tratament disponibil	
Prezența mutației JAK	Pozitiv (N=113) n (%)	Negativ (N=40) n (%)	Pozitiv (N=121) n (%)	Negativ (N=27) n (%)	Pozitiv (N=110) n (%)	Negativ (N=35) n (%)	Pozitiv (N=49) n (%)	Negativ (N=20) n (%)
Număr (%) de subiecți cu volum splenic redus cu $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Moment	După 24 săptămâni				După 48 săptămâni			

Probabilitatea menținerii răspunsului splenic (scădere $\geq 35\%$) la administrarea ruxolitinib timp de minimum 24 săptămâni a fost de 89% în COMFORT-I și 87% în COMFORT-II; 52% dintre pacienți au menținut răspunsurile splenice timp de minimum 48 săptămâni în COMFORT-II.

În COMFORT-I, 45,9% subiecți din grupul în care s-a administrat ruxolitinib a obținut o îmbunătățire de $\geq 50\%$ comparativ cu valoarea inițială a scorului total al simptomelor în săptămâna 24 (măsurat utilizând jurnalul MFSAF v2.0), comparativ cu 5,3% în grupul în care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$ utilizând testul chi pătrat). Modificarea medie a statusului global al stării de sănătate în săptămâna 24, conform măsurătorilor cu EORTC QLQ C30, a fost +12,3 pentru ruxolitinib și -3,4 pentru placebo ($p < 0,0001$).

În COMFORT-I, după o urmărire mediană de 34,3 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 27,1% comparativ cu 35,1% la pacienții randomizați pentru a li se administra placebo; RR 0,687; ÎI 95% 0,459, 1,029; $p = 0,0668$.

În COMFORT-I, după o perioadă mediană de urmărire de 61,7 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 44,5% (69 dintre 155 pacienți) comparativ cu 53,2% (82 din 154) dintre pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. A existat o scădere cu 31% a riscului de deces în brațul de tratament cu ruxolitinib comparativ cu placebo (RR 0,69; ÎI 95% 0,50, 0,96; $p = 0,025$).

În COMFORT-II, după o urmărire mediană de 34,7 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 19,9% comparativ cu 30,1% la pacienții randomizați pentru a li se administra cel mai bun tratament disponibil; RR 0,48; ÎI 95% 0,28, 0,85; $p = 0,009$. În ambele studii, ratele mai mici ale deceselor observate în brațul în care s-a administrat ruxolitinib au fost, cu precădere, influențate de rezultatele obținute în subgrupele post policitemia vera și post trombocitopenie esențială.

În COMFORT-II, după o perioadă mediană de urmărire de 55,9 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 40,4% (59 din 146 pacienți) comparativ cu 47,9% (35 din 73 pacienți) dintre pacienții randomizați pentru a li se administra cel mai bun tratament disponibil. A existat o scădere cu 33% a riscului de deces în brațul de tratament cu ruxolitinib comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (RR 0,67; ÎI 95% 0,44, 1,02; $p = 0,062$).

Policitemia vera

Un studiu randomizat, deschis, activ controlat, de fază 3 (RESPONSE), a fost efectuat la 222 pacienți cu PV, care au prezentat rezistență sau intoleranță la hidroxiuree, conform definiției bazate pe criteriile publicate de grupul internațional de lucru European LeukemiaNet (ELN). 110 pacienți au fost randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib și 112 pacienți în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Doza inițială de ruxolitinib a fost de 10 mg de două ori pe zi. Dozele au fost ulterior ajustate la pacienți individuali în funcție de tolerabilitate și eficacitate, la o doză maximă de 25 mg de două ori pe zi. Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator la fiecare pacient în parte și a inclus hidroxiuree (59,5%), interferon/ interferon pegilat (11,7%), anagrelide (7,2%), pipobroman (1,8%) și monitorizare (15,3%).

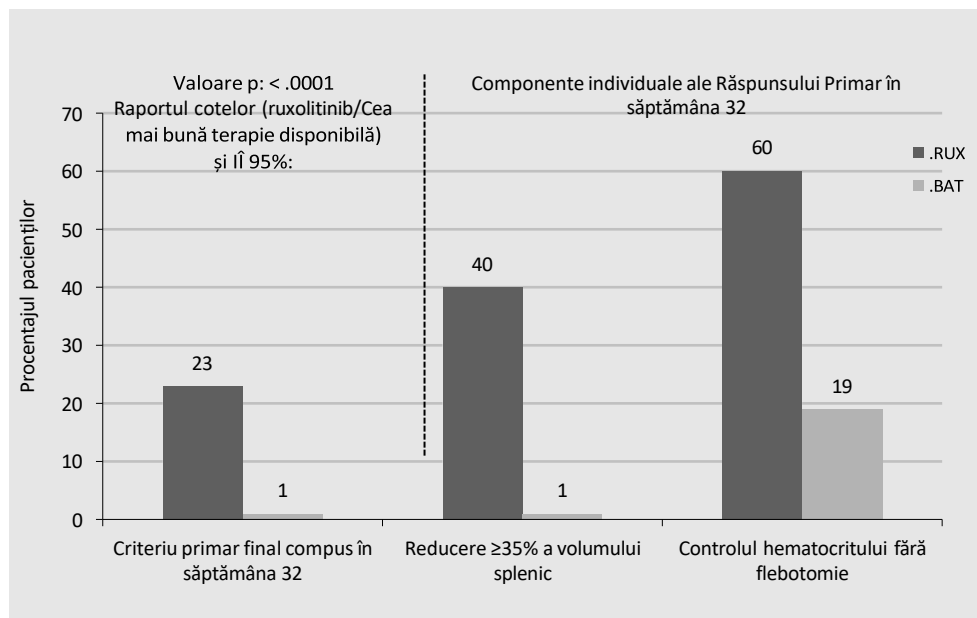
Datele demografice de la momentul inițial și caracteristicile bolii au fost comparabile între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost de 60 ani (în intervalul 33 - 90 ani). Pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib au fost diagnosticați cu PV pe o perioadă mediană de 8,2 ani. Aceștia li se administrase anterior hidroxiuree pentru o perioadă mediană de aproximativ 3 ani. La cei mai mulți dintre pacienți (>80%) se efectuaseră minimum două flebotomii în cele 24 săptămâni de dinaintea screening-ului. Nu există date comparative privind supraviețuirea pe termen lung și incidența complicațiilor bolii.

Criteriul principal final compus a fost procentul de pacienți care au fost eligibili atât prin absența flebotomiei (control HCT), cât și prin reducerea cu $\geq 35\%$ a volumului splenic comparativ cu valoarea inițială în săptămâna 32. Eligibilitatea pentru flebotomie a fost definită ca fiind un HCT confirmat de $>45\%$, și anume minimum 3 puncte procentuale peste valoarea HCT obținută inițial sau un HCT confirmat de $>48\%$, oricare dintre acesta a avut valoarea mai mică. Criteriile secundare finale importante au inclus procentul de pacienți care au îndeplinit criteriul principal final și nu au prezentat progresia bolii în săptămâna 48, ca și procentul de pacienți care au obținut o remisie hematologică completă în săptămâna 32.

Studiul și-a atins obiectivul principal și un procent mai mare dintre pacienții din grupul în care s-a administrat ruxolitinib a îndeplinit criteriul principal final compus și fiecare dintre componentele sale individuale. Mult mai mulți pacienți tratați cu ruxolitinib (23%) au obținut un răspuns primar ($p < 0,0001$) comparativ cu cel mai bun tratament disponibil (0,9%). A fost realizat controlul hematocritului la 60% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 18,8% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil și a fost înregistrată o reducere de $\geq 35\%$ a volumului splenic la 40% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 0,9% din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (Figura 1).

De asemenea, au fost îndeplinite ambele criterii secundare. Procentul de pacienți care au atins remisia hematologică completă a fost de 23,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 8,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil ($p = 0,0013$), iar procentul de pacienți care au obținut un răspuns primar durabil în săptămâna 48 a fost de 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib și 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil ($p < 0,0001$).

Figura 1 Pacienți care au îndeplinit criteriul final principal și componentele criteriului final principal în săptămâna 32



Simptomele au fost evaluate utilizând jurnalul electronic al pacientului privind scorul simptomelor totale (SST) MPN-SAF, care a cuprins 14 întrebări. În săptămâna 32, 49% și 64% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib au prezentat o reducere de $\geq 50\%$ a TSS-14, respectiv TSS-5, comparativ cu numai 5% și 11% dintre pacienții tratați cu cel mai bun tratament disponibil.

Percepția beneficiilor tratamentului a fost măsurată cu ajutorul Chestionarului referitor la impresia globală a pacientului privind modificările (PGIC). 66% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib comparativ cu 19% dintre pacienții tratați cu cel mai bun tratament disponibil au raportat o ameliorare la numai patru săptămâni de la începerea tratamentului. Îmbunătățirea percepției beneficiilor tratamentului a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu ruxolitinib în săptămâna 32 (78% comparativ cu 33%).

În săptămâna 80 și săptămâna 256 după randomizare, au fost efectuate analize suplimentare din studiul RESPONSE pentru a evalua durabilitatea răspunsului. Dintre 25 pacienți care au obținut un răspuns primar în săptămâna 32, 3 pacienți înregistraseră progrese până în săptămâna 80 și 6 pacienți până în săptămâna 256. Probabilitatea menținerii unui răspuns de la săptămâna 32 până la săptămâna 80 și 256 a fost de 92%, respectiv 74% (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10 Durabilitatea răspunsului primar în studiul RESPONSE

	Săptămâna 32	Săptămâna 80	Săptămâna 256
Răspuns primar obținut la săptămâna 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacienți care au menținut răspunsul primar	n/a	22/25	19/25
Probabilitatea menținerii răspunsului primar	n/a	92%	74%
* Conform criteriilor compuse privind obiectivele finale referitoare la răspunsul primar: absența eligibilității pentru flebotomie (HCT control) și o scădere cu $\geq 35\%$ a volumului splinei față de momentul inițial. n/a: nu se aplică			

Un al doilea studiu deschis, randomizat, controlat activ, de fază 3b (RESPONSE 2) a fost efectuat la 149 pacienți PV care au prezentat rezistență sau intoleranță la hidroxiuree, dar fără splenomegalie palpabilă. Obiectivul primar, definit ca procentul de pacienți care au obținut controlul HCT (absența eligibilității pentru flebotomie) în săptămâna 28 a fost îndeplinit (62,2% în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 18,7% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil). De asemenea, obiectivul secundar cheie, definit ca procentul de pacienți care au atins remisie hematologică completă în săptămâna 28 a fost îndeplinit (23,0% în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 5,3% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Boala grefă-contra-gazdă

Două studii randomizate, multicentrice, deschise, de fază III, au investigat ruxolitinib la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cu bGcG acută (REACH2) și bGcG cronică (REACH3), după transplant hematopoietic alogen cu celule stem (alloSCT) și răspuns insuficient la terapii cu corticosteroizi și/sau alte terapii sistemice. Doza inițială de ruxolitinib a fost de 10 mg, de două ori pe zi.

Boala acută grefă-contra-gazdă

În REACH2, 309 pacienți cu bGcG acută, de grad II până la IV, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a administra ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG acute la momentul randomizării. Lipsa de răspuns la tratamentul cu corticosteroizi a fost definită ca prezența progresiei după minimum 3 zile, nu a fost obținut niciun răspuns după 7 zile sau eșec la scăderea graduală a dozei de corticosteroizi.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus globulină antitimocite (ATG), fotofereză extracorporeală (FE), celule stromale mezenchimale (MSC), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), etanercept sau infliximab.

Pe lângă ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv antiinfecțioase și transfuzii. Ruxolitinib a fost adăugat la utilizarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN), cum sunt ciclosporină sau tacrolimus și/sau terapii cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și ICN pentru bGcG acută, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s-a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG acută (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG acută), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratamentul cu ruxolitinib după ziua 28 dacă au îndeplinit criteriile următoare:

- nu au obținut răspuns conform definiției din criteriul principal de evaluare (răspuns complet [RC] sau răspuns parțial [RP]) în ziua 28; RG
- au pierdut ulterior răspunsul și au îndeplinit criteriile pentru progresie, răspuns mixt sau absența răspunsului, necesitând tratament sistemic de imunosupresie pentru bGcG acută și
- nu au prezentat semne/simptome ale bGcG cronice.

Scăderea dozei de ruxolitinib a fost permisă după vizita din ziua 56 la pacienții care au prezentat răspuns la tratament.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 54 ani (interval între 12 și 73 ani). Studiul a inclus 2,9% pacienți adolescenți, 59,2% pacienți de sex masculin și 68,9% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea bGcG acută a fost de grad II la 34% și 34%, grad III la 46% și 47% și grad IV la 20% și 19% dintre pacienții din brațele de tratament în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv cel mai bun tratament disponibil.

Motivele pentru răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament cu ruxolitinib și cel mai bun tratament disponibil au fost: i) neobținerea unui răspuns după 7 zile de tratament cu corticosteroizi (46,8%, respectiv 40,6%), ii) lipsa scăderii graduale a dozei de corticosteroizi (30,5%, respectiv 31,6%) sau iii) progresia bolii după 3 zile de tratament (22,7%, respectiv 27,7%).

Dintre toți pacienții, organele cel mai frecvent implicate în bGcG acută au fost pielea (54,0%) și tractul gastrointestinal inferior (68,3%). Un număr mai mare de pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a prezentat bGcG acută care a implicat pielea (60,4%) și ficatul (23,4%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (piele: 47,7% și ficat: 16,1%).

Terapiile sistemice prealabile utilizate cel mai frecvent pentru bGcG acută au fost corticosteroizii+ICN (49,4% în brațul cu ruxolitinib și 49,0% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns generală (RRG) în ziua 28, definită ca proporția de pacienți din fiecare braț de tratament cu răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP), fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului, după criteriile stabilite de Harris et al. (2016).

Criteriul secundar cheie de evaluare a fost procentajul de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut un RC sau RP până în ziua 56.

În REACH2 s-a atins criteriul principal de evaluare. RRG în ziua 28 de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu ruxolitinib (62,3%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (39,4%). A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament (test stratificat Cochran-Mantel-Haenszel $p < 0,0001$, bilateral, RG: 2,64; ÎI 95%: 1,65, 4,22).

De asemenea, a existat un procentaj mai mare de pacienți cu răspuns complet în brațul de tratament cu ruxolitinib (34,4%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (19,4%).

RRG în ziua 28 a fost de 76% pentru boala GcG grad II, 56% pentru bGcG grad III și 53% pentru bGcG grad IV în brațul cu ruxolitinib și 51% pentru bGcG grad II, 38% pentru bGcG grad III și 23% pentru bGcG grad IV în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

În rândul pacienților care nu au prezentat răspuns în ziua 28, în brațele de tratament cu ruxolitinib și brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil, 2,6%, respectiv 8,4%, au prezentat progresia bolii.

Rezultatele generale sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11 Rata generală de răspuns în ziua 28 în studiul REACH2

	ruxolitinib N=154		Cel mai bun tratament disponibil N=155	
	n (%)	ÎI 95%	n (%)	ÎI 95%
Răspuns general	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
RG (ÎI 95%)	2,64 (1,65, 4,22)			
valoare p (bilateral)	p < 0,0001			
Răspuns complet	53 (34,4)		30 (19,4)	
Răspuns parțial	43 (27,9)		31 (20,0)	

În studiul s-a atins criteriul secundar cheie stabilit în protocol, pe baza analizei primare a datelor. RRG durabilă în ziua 56 a fost 39,6% (ÎI 95%: 31,8, 47,8) în brațul de tratament cu ruxolitinib și de 21,9% (ÎI 95%: 15,7, 29,3) în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două brațe de tratament (RG: 2,38; ÎI 95%: 1,43, 3,94; $p = 0,0007$). Procentajul de pacienți cu un RC a fost de 26,6% în brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 16,1% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Per total, 49 pacienți (31,6%) care au fost initial randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au trecut în brațul în care s-a administrat ruxolitinib.

Boala cronică greșă-contra-gazdă

În REACH3, 329 pacienți cu bGcG cronică, moderată sau severă, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG cronică la momentul randomizării. Statusul de refractar la corticosteroizi a fost stabilit atunci când pacienții nu au obținut răspuns după 7 zile, au prezentat persistența bolii timp de 4 săptămâni sau scăderea graduală dozei de corticosteroizi a eşuat de două ori.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus fotofereză extracorporeală (EF), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib sau ibrutinib. Pe lângă ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv tratamente antiinfecțioase și transfuzii. A fost permisă continuarea utilizării corticosteroizilor și ICN, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, și a terapiilor cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și /sau ICN pentru bGcG cronică, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s-a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG cronică numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG cronice (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG cronice), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratament cu ruxolitinib în ziua 169 și ulterior din cauza progresiei bolii, răspunsului mixt sau răspunsului nemodificat, toxicității celui mai bun tratament disponibil sau puseelor de bGcG cronică.

Nu se cunoaște eficacitatea la pacienții care au trecut de la bGcG acută activă la bGcG cronică, fără scăderea dozei de corticosteroizi și orice terapie sistemică. Nu se cunoaște eficacitatea în bGcG acută sau cronică, după transferul de limfocite de la donator (LdD) și nici la pacienți care nu au tolerat tratamentul cu steroizi.

A fost permisă scăderea dozei de ruxolitinib după vizita din ziua 169.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 49 ani (interval între 12 și 76 ani). Studiul a inclus 3,6% pacienți adolescenți, 61,1% pacienți de sex masculin și 75,4% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea la momentul diagnosticării bGcG cronice refractare la corticosteroizi a fost echilibrată între cele două brațe de tratament, cu 41% și 45% moderată, și 59% și 55% severă, în brațele cu tratament cu ruxolitinib și, respectiv, cu cel mai bun tratament disponibil.

Răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament cu ruxolitinib și cel mai bun tratament disponibil a fost caracterizat de i) absența răspunsului sau progresiei bolii după tratamentul cu corticosteroizi timp de minimum 7 zile, la o doză echivalentă de prednison de 1 mg/kg/zi (37,6%, respectiv 44,5%), ii) persistența bolii după 4 săptămâni la doza de 0,5 mg/kg/ zi (35,2% și 25,6%) sau iii) dependență de corticosteroid (27,3%, respectiv 29,9%).

Dintre toți pacienții, 73% și 45% au prezentat implicare a pielii și plămânilor în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib, comparativ cu 69% și 41% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Terapiile sistemice cel mai frecvent utilizate în prealabil pentru bGcG cronică au fost corticosteroizi în monoterapie (43% în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib și 49% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil) și corticosteroizi+ICN (41% pacienți în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib și 42% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Obiectivul final principal a fost RRG în ziua 169, definită ca proporția pacienților din fiecare braț de tratament, cu RC sau RP, fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului conform criteriilor Institutelor Naționale de Sănătate (INS).

Un criteriul final secundar cheie a fost supraviețuirea fără eșec (SFE), un criteriu timp până la apariția unui eveniment de tip compus, incluzând primul eveniment care a avut loc dintre: i) recidivă sau recurență a bolii existente sau deces din cauza bolii existente, ii) mortalitate fără legătură cu recidiva sau iii) adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG cronică.

În REACH3 s-a atins criteriul principal de evaluare. La data analizei primare (data centralizării datelor: 8 mai 2020), RRG în săptămâna 24 a fost superioară în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib (49,7%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (25,6%). A existat o diferență statistic semnificativă între brațele de tratament (test unilateral stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel $p < 0,0001$, bilateral, RO: 2,99; ÎI 95%: 1,86, 4,80). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 12.

În rândul nerespondenților, în ziua 169 în brațele de tratament cu ruxolitinib și cel mai bun tratament disponibil, 2,4%, respectiv 12,8% au prezentat progresia bolii.

Tabelul 12 Rata generală de răspuns în ziua 169 în REACH3

	Ruxolitinib N=165		Cel mai bun tratament disponibil N=164	
	n (%)	ÎI 95%	n (%)	ÎI 95%
Răspuns general	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
RG (ÎI 95%)	2,99 (1,86, 4,80)			
Valoare p (bilateral)	$p < 0,0001$			
Răspuns complet	11 (6,7)		5 (3,0)	
Răspuns parțial	71 (43,0)		37 (22,6)	

Criteriul final secundar cheie, SFE, a demonstrat o scădere a riscului, semnificativă din punct de vedere statistic, de 63%, asociată cu ruxolitinib față de cel mai bun tratament disponibil (RR: 0,370; ÎI 95%: 0,268, 0,510, $p < 0,0001$). La 6 luni, majoritatea evenimentelor SFE au fost „adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG” (probabilitatea de apariție a evenimentului a fost de 13,4% față de 48,5% pentru brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Rezultatele pentru „recidivă a bolii existente” și mortalitate fără recidivă (MFR) au fost 2,46% față de 2,57% și 9,19% față de 4,46% pentru brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Nu a fost observată nicio diferență de incidențe cumulate între brațele de tratament atunci când accentual s-a pus numai pe mortalitatea fără recidivă.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ruxolitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul MF și PV. La pacienții adolescenți cu bGcG cu vârsta de peste 2 ani, datele de eficacitate și siguranța se bazează pe cele observate în studiile de fază 3, REACH 2 și REACH 3 și din studiile deschise, cu braț unic de tratament, de fază 2, REACH4 și REACH5 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Design-ul studiului cu braț unic de tratament nu izolează contribuția ruxolitinib la eficacitatea generală.

Boala acută grefă-contra-gazdă

În studiul REACH4, 45 pacienți copii și adolescenți cu bGcG acută, de gradul II până la IV, au fost tratați cu ruxolitinib pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ruxolitinib. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 ≥ 12 ani până la < 18 ani, N=18], Grupa 2 ≥ 6 ani până la < 12 ani, N=12], Grupa 3 ≥ 2 ani la < 6 ani, N=15] și Grupa 4 ≥ 28 zile la < 2 ani, N=0]). Dozele testate au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m² de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienții au fost tratați timp de 24 săptămâni sau până la întreruperea

tratamentului. Ruxolitinib a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de capsulă/soluție orală la copii și adolescenți <12 ani.

Pacienții au fost înrolați fie cu status de boală refractară la administrarea de steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienții au fost considerați refractari la administrarea de steroizi conform criteriilor instituționale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituționale nu au fost disponibile și nu li s-a administrat anterior mai mult de un tratament sistemic suplimentar pentru bGcG acută în plus față de corticosteroizi. Pacienții au fost considerați fără tratament dacă nu li s-a administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepția unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG acute). Pe lângă ruxolitinib, pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus), iar terapiile topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituționale. În studiul REACH4, 40 pacienți (88,9%) au administrat concomitent ICN. Pacienților li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susținere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv medicamente antiinfecțioase și suport pentru transfuzii. Administrarea ruxolitinib urma să fie întreruptă în cazul lipsei răspunsului la tratamentul bGcG acută în ziua 28.

Scăderea treptată a Ruxolitinib MSN a fost permisă după vizita din ziua 56.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 62,2% (n=28), respectiv 37,8% (n=17) dintre pacienți. În general, 27 pacienți (60,0%) au avut afecțiuni maligne subiacente, cel mai frecvent leucemie (26 pacienți, 57,8%). Dintre cei 45 copii și adolescenți înrolați în studiul REACH4, 13 (28,9%) au prezentat bGcG acută, fără tratament anterior, și 32 (71,1%) au prezentat bGcG acută refractară la corticosteroizi. La momentul inițial, 64,4% dintre pacienți au prezentat bGcG acută de gradul II, 26,7% au prezentat bGcG acută de gradul III și 8,9% au prezentat bGcG acută de gradul IV.

Rata globală de răspuns (RGR) în ziua 28 (criteriul final principal de eficacitate) în REACH4 a fost de 84,4% (ÎI 90%: 72,8, 92,5) la toți pacienții, cu RC la 48,9% dintre pacienți și RP la 35,6% dintre pacienți. În ceea ce privește statusul pre-tratament, RGR în ziua 28 a fost de 90,6% la pacienții refractari la steroizi (SR).

Rata RGR durabilă în ziua 56 (criteriu final secundar cheie) măsurată prin proporția de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut RC sau RP în ziua 56) a fost de 66,7% la toți pacienții cu REACH4, și 68,8% la pacienții cu SR.

Boala cronică greșă-contra-gazdă

În studiul REACH5, 45 copii și adolescenți cu bGcG cronică, moderată sau severă, au fost tratați cu ruxolitinib și corticosteroizi +/- ICN pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ruxolitinib. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 [≥ 12 ani până la <18 ani, N=22], Grupa 2 [≥ 6 ani până la <12 ani, N=16], Grupa 3 [≥ 2 ani la <6 ani, N=7] și Grupa 4 [≥ 28 zile la <2 ani, N=0]). Dozele testate au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m² de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienții au fost tratați timp de 39 cicluri/156 săptămâni sau până la întreruperea tratamentului. Ruxolitinib a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de soluție orală la copii și adolescenți <12 ani.

Pacienții au fost înrolați fie cu status de boală refractară la steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienții au fost considerați refractari la steroizi conform criteriilor instituționale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituționale nu au fost disponibile și nu li s-a administrat anterior tratament sistemic suplimentar pentru bGcG cronică în plus față de corticosteroizi. Pacienții au fost considerați fără tratament anterior dacă nu li s-au administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepția unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG cronice). În plus față de ruxolitinib, pacienții au

continuat să utilizeze corticosteroizi sistemici și/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus) și terapii topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituționale. În studiul REACH5, 23 pacienți (51,1%) au primit concomitent ICN. Pacienților li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susținere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv antibiotice și transfuzii. Tratamentul cu ruxolitinib trebuie întrerupt în cazul lipsei răspunsului la tratamentul cronic cu BGcG în ziua 169.

Scăderea treptată a ruxolitinib a fost permisă după vizita din ziua 169.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 64,4% (n=29), respectiv 35,6% (n=16) dintre pacienți, cu 30 pacienți (66,7%) cu antecedente de afecțiuni maligne subiacente, anterior transplantului, cel mai frecvent leucemie (27 pacienți, 60%).

Dintre cei 45 copii și adolescenți înrolați în studiul REACH5, 17 (37,8%) au fost pacienți cu bGcG cronică, netratați anterior și 28 (62,2%) au fost pacienți cu bGcG cronică și SR. Boala a fost severă la 62,2% dintre pacienți și moderată la 37,8% dintre pacienți. Treizeci și unu (68,9%) de pacienți au prezentat afectare cutanată, optsprezece (40%) au prezentat afectare bucală, iar paisprezece (31,1%) au prezentat afectare pulmonară.

RGR în ziua 169 (criteriul final principal de eficacitate) a fost 40% (ÎI 90%: 27,7, 53,3) la toți pacienții copii și adolescenți din REACH5, și 39,3% la pacienții SR.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ruxolitinib este un compus care aparține clasei 1 din Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (SCPF), cu caracteristici de permeabilitate ridicată, solubilitate ridicată și dizolvare rapidă. În studiile clinice, ruxolitinib este absorbit rapid după administrarea pe cale orală, cu concentrația plasmatică maximă (C_{max}) atinsă în aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Pe baza unui studiu al echilibrului masei efectuat la om, absorbția orală a ruxolitinib, sub formă de ruxolitinib sau de metaboliți formați în timpul primului pasaj, este de 95% sau mai mare. Valoarea medie a C_{max} a ruxolitinib și expunerea totală (ASC) au crescut proporțional cu doza la administrarea unei doze unice între 5 până la 200 mg. Nu a existat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic în farmacocinetica ruxolitinib la administrarea unei mese cu conținut ridicat de lipide. C_{max} medie a scăzut moderat (24%) în timp ce ASC medie a rămas aproximativ nemodificată (creștere 4%) la administrarea dozei împreună cu o masă cu conținut ridicat de lipide.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 75 litri la pacienții cu MF și PV, 67,5 litri la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG acută și 60,9 litri la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG cronică. Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 30 litri la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută sau cronică și cu o suprafață corporală (SC) sub 1 m².

La concentrațiile relevante din punct de vedere clinic ale ruxolitinib, legarea la proteinele plasmatiche in vitro este de aproximativ 97%, în cea mai mare parte legându-se de albumină. Un studiu efectuat prin autoradiografia întregului corp la șobolan a evidențiat faptul că ruxolitinib nu trece de bariera heato-encefalică.

Metabolizare

Ruxolitinib este metabolizat, în principal, de izoenzima CYP3A4 (>50%), cu o contribuție suplimentară de la izoenzima CYP2C9. Compusul primar este entitatea predominantă în plasma umană, reprezentând aproximativ 60% din materialul aferent medicamentului aflat în circulație. Doi metaboliți majori și activi

sunt prezenți în plasmă, reprezentând 25% și 11% din ASC a compusului primar. Acești metaboliți dețin între o jumătate și o cincime din activitatea farmacologică aferentă JAK primar. Suma totală a tuturor metaboliților activi contribuie la 18% din farmacodinamica totală a ruxolitinib. La concentrații relevante din punct de vedere clinic, ruxolitinib nu inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 și nu este un inductor potent al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 pe baza studiilor efectuate in vitro. In vitro, datele indică faptul că ruxolitinib poate inhiba P-gp și BCRP.

Eliminare

Ruxolitinib este eliminat, în principal, prin metabolizare. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a ruxolitinib este de aproximativ 3 ore. În urma administrării unei doze unice orale de ruxolitinib marcat cu [14C] la subiecți adulți sănătoși, eliminarea a avut loc, în principal, prin metabolizare, 74% din radioactivitate eliminându-se prin urină, iar 22% prin materiile fecale. Medicamentul părinte nemodificat a reprezentat mai puțin de 1% din radioactivitatea totală eliminată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Proporționalitatea dozei a fost demonstrată în cadrul studiilor cu doză unică și multiplă.

Grupe speciale de pacienți

Efectele vârstei, sexului sau rasei

Pe baza studiilor efectuate la subiecții sănătoși, nu au fost observate diferențe relevante privind farmacocinetica ruxolitinib cu privire la sex și rasă.

Farmacocinetică populațională

Într-o evaluare a farmacocineticii la pacienții cu MF, nu a fost evidentă nicio relație între clearance-ul oral și vârsta sau rasa pacientului. Clearance-ul oral anticipat a fost de 17,7 l/h la femei și 22,1 l/oră la bărbați, cu o variabilitate între subiecți de 39% la pacienții cu MF. Clearance-ul a fost de 12,7 l/oră la pacienții cu PV, cu o variabilitate între subiecți de 42% și fără nicio relație aparentă între clearance-ul oral și sexul, vârsta sau rasa pacientului, pe baza evaluării farmacocinetice a populației la pacienții cu PV. Clearance-ul a fost de 10,4 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG acută și de 7,8 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG cronică, cu o variabilitate între subiecți de 49%. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută sau cronică și cu un SC sub 1 m², clearance-ul a fost cuprins între 6,5 și 7 l/oră. Nu a existat nicio relație aparentă între clearance-ul oral și sexul, vârsta sau rasa pacienților, pe baza unei evaluări populaționale farmacocinetice la pacienții cu bGcG. La o doză de 10 mg de două ori pe zi, expunerea a fost crescută la pacienții cu bGcG cu SC redusă. La subiecții cu SC de 1 m², 1,25 m² și 1,5 m², expunerea medie anticipată (ASC) a fost cu 31%, 22% și 12% mai mare decât la adultul tipic (1,79 m²).

Copii și adolescenți

Nu s-a stabilit farmacocinetica Ruxolitinib la copii și adolescenți, cu vârsta sub 18 ani, cu MF și PV. Similar pacienților adulți cu bGcG, ruxolitinib a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți cu bGcG. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi, a determinat o expunere comparabilă cu cea obținută la o doză de 10 mg de două ori pe zi la adolescenți și adulți cu bGcG acută și cronică, confirmând ipoteza de extrapolare a dozelor bazată pe corelarea expunerii. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu bGcG acută și cronică, corelarea expunerii a sugerat o doză de 8 mg/m² de două ori pe zi.

Ruxolitinib nu a fost evaluat la pacienții copii cu bGcG acută sau cronică, cu vârsta sub 2 ani, prin urmare, s-a utilizat un model care explică aspectele legate de vârstă la pacienții mai tineri pentru a anticipa expunerea la acești pacienți, pe baza datelor provenite de la pacienții adulți.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, centralizate, la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută sau cronică, clearance-ul ruxolitinib a scăzut odată cu scăderea SC. După corectarea efectului SC, alți factori demografici, cum sunt vârsta, greutatea corporală și indicele de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la ruxolitinib.

Insuficiență renală

Funcția renală a fost stabilită utilizând atât Modificarea Dietei în Boala Renală (MDBR) și creatinina urinară. În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg, expunerea la ruxolitinib a fost similară la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală și la cei cu funcție renală normală. Cu toate acestea, valorile plasmatiche ale ASC ale metaboliților ruxolitinib au avut tendința de a crește odată cu creșterea severității insuficienței renale, crescând cel mai pronunțat la subiecții cu insuficiență renală severă. Nu se cunoaște dacă expunerea crescută la metabolit ridică probleme de siguranță. Se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă și cu boală renală terminală (vezi pct. 4.2). Administrarea numai odată cu efectuarea dializei reduce expunerea la metabolit, dar și efectul farmacodinamic, mai ales în zilele dintre ședințele de dializă.

Insuficiență hepatică

În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg la pacienții cu diverse grade de insuficiență hepatică, ASC medie a ruxolitinib a crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, cu 87%, 28%, respectiv 65%, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu a existat nicio relație clară între ASC și gradul de insuficiență hepatică pe baza scorurilor Child- Pugh. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică comparativ cu subiecții sănătoși (4,1 până la 5,0 ore comparativ cu 2,8 ore). Se recomandă reducerea dozei cu aproximativ 50% la pacienții cu MF și PV cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ruxolitinib a fost evaluat în cadrul studiilor farmacologice de siguranță, de toxicitatea dozei repetate, genotoxicitate și toxicitatea funcției de reproducere și în cadrul unui studiu de carcinogenitate. Organele-țintă asociate cu acțiunea farmacologică a ruxolitinib în cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate includ măduva osoasă, sângele periferic și țesuturile limfoide. La câine au fost observate infecții asociate, în general, cu imunosupresia. În cadrul unui studiu de telemetrie la câine, au fost observate reduceri adverse ale tensiunii arteriale împreună cu creșteri ale ritmului cardiac și o reducere adversă a volumului pe minut a fost observată în cadrul unui studiu privind funcția respiratorie la șobolan. În cadrul studiilor la câine și șobolan, marjele (pe baza C_{max} nelegată) la nivel non-advers au fost de 15,7, respectiv 10,4 mai mari decât doza maximă recomandată la om de 25 mg de două ori pe zi. Într-o evaluare a efectelor neurofarmacologice ale ruxolitinib nu au fost observate efecte.

În studiile efectuate la șobolani tineri, administrarea ruxolitinib a determinat efecte asupra creșterii și parametrilor osoși. S-a observat o creștere osoasă scăzută la doze de ≥ 5 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere (similar cu nou-născutul la om) și la ≥ 15 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în zilele 14 sau 21 (similar cu copilul mic 1–3 ani la om). S-au observat fracturi și avort prematur la șobolani, la doze de ≥ 30 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere. Pe baza ASC a fracțiunii libere, expunerea la NOAEL (valoare a dozei fără reacții adverse observate) la șobolani tineri, tratați devreme, în ziua 7 după naștere, a fost de 0,3 ori mai mare decât cea la pacienții adulți, la o doză de 25 mg de două ori pe zi, în timp ce creșterea osoasă și fracturile au apărut la expuneri de 1,5, respectiv 13 ori mai mari decât la pacienții adulți, la o doză zilnică de 25 mg de două ori pe zi. În general, efectele au fost mai severe atunci când administrarea a fost începută mai devreme în perioada postnatală. În afara dezvoltării osoase, efectele ruxolitinib la

șobolanii tineri au fost similare cu cele observate la șobolanii adulți. Șobolanii tineri au fost mai sensibili decât cei adulți la toxicitatea ruxolitinib.

Ruxolitinib a redus greutatea fetală și a crescut pierderea post-implantare în cadrul studiilor la animale. Nu au existat dovezi ale unui efect teratogen la șobolan și iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparativ cu cea mai ridicată doză clinică au fost reduse, prin urmare, rezultatele au o relevanță limitată pentru om. Nu au fost observate efecte asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală, au fost observate o perioadă gestațională ușor prelungită, un număr redus al situsurilor de implantare și un număr redus al puilor născuți. La pui, au fost observate o greutate corporală inițială medie scăzută și perioade scurte creștere ponderală medie scăzută. La șobolan, în timpul alăptării, ruxolitinib și/sau metaboliții săi au fost eliminați în lapte cu o concentrație de 13 ori mai mare decât concentrația plasmatică maternă. Ruxolitinib nu a fost mutagen sau clastogen. Ruxolitinib nu a fost carcinogen în modelul transgenic Tg.rasH2 la șoarece.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Amidonglicolat de sodiu
Hidroxiopropilceluloză (E463a)
Povidonă K30 (E1201)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister doze unitare din OPA-Al-PVC/Al
Mărimea ambalajului: Cutie cu 56x1 comprimate.

Blister tip calendar din OPA-Al-PVC/Al
Mărimea ambalajului: Cutie cu 56 comprimate
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16588/2026/01-02
16589/2026/01-02
16590/2026/01-02
16591/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026.