

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг. Тоа ќе овозможи брзо откривање на нови безбедносни информации. Можете да помогнете со тоа што ќе не известите за сите несакани дејства кои би ги имале. Погледнете го крајот на делот 4.8 за информации околу тоа како можете да пријавите несакани дејства.

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Таблети Јакави 5 мг

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 5 мг руксолитиниб (како фосфат).

Помошна состојка со познато дејство:

Секоја таблета содржи 71,45 мг лактоза монохидрат.

За целосна листа на помошни состојки, погледнете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Тркалезни заоблени бели до скоро бели таблети со дијаметар од околу 7.5 мм и со втисната ознака “NVR” на едната страна и “L5” на другата страна.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Миелофиброза (МФ)

Јакави е индициран за лекување на спленомегалија или симптоми кај возрасни пациенти поврзани со болеста примарна миелофиброза (исто така позната како хронична идиопатска миелофиброза), пост полицитемија вера миелофиброза или пост есенцијална тромбоцитемија миелофиброза.

Полицитемија вера (ПВ)

Јакави е индициран за лекување на возрасни пациенти со полицитемија вера, кои се отпорни или нетолерантни на хидроксиуреа.

#### 4.2 Дозирање и метод на администрација

Лекувањето со Јакави може да го отпочне само лекар кој има искуство во администрирање на антиканцерогени агенси.

Пред да се отпочне лекувањето со Јакави, треба да се направи комплетна крвна слика, вклучувајќи диференцијална крвна слика на бели крвни зрнца.

Комплетната крвна слика, вклучувајќи и диференцијална крвна слика на бели крвни зрнца, треба да се прави на секои 2 до 4 седмици од лекувањето со Јакави додека дозата не се стабилизира, а потоа како што е клинички индицирано (види дел 4.4).



25

## Дозирање

### Почетна доза

Препорачаната почетна доза на Јакави при миелофиброза е 15 мг, два пати на ден, кај пациенти со ниво на тромбоцити помеѓу  $100.000/\text{mm}^3$  и  $200.000/\text{mm}^3$  и 20 мг, два пати на ден, кај пациенти со ниво на тромбоцити  $>200.000/\text{mm}^3$ . Препорачаната почетна доза на Јакави кај пациенти со полицитемија вера е 10 мг, орално, два пати на ден.

Постојат ограничени информации за препорачана почетна доза кај пациенти со ниво на тромбоцити помеѓу  $50.000/\text{mm}^3$  и  $<100.000/\text{mm}^3$ . Максимална препорачана почетна доза кај овие пациенти е 5 мг, два пати на ден, со тоа што ваквите пациенти треба претпазливо да се титрираат.

### Модификации на дозата

Дозите може да се титрираат врз основа на безбедноста и ефикасноста. Лекувањето треба да се прекине доколку нивото на тромбоцити падне под  $50.000/\text{mm}^3$  или апсолутното ниво на неутрофили е помало од  $500/\text{mm}^3$ . При ПВ, лекувањето треба да се прекине кога хемоглобинот е под 8 г/дл. По средувањето на крвната слика и враќање над наведените нивоа, дозирањето може повторно да започне со 5 мг, два пати на ден и постепено да се зголемува врз основа на внимателно следење на комплетната крвна слика, вклучувајќи диференцијална крвна слика на бели крвни зрнца.

Треба да се размисли за намалување на дозата доколку нивото на тромбоцити се намали под  $100.000/\text{mm}^3$ , со цел да се избегне прекин на дозата за тромбоцитопенија. При ПВ, треба да се размисли за намалување на дозата доколку хемоглобинот се намали под 12 г/дл, а се препорачува доколку хемоглобинот падне под 10 г/дл.

Доколку ефикасноста се смета за недоволна, а крвната слика е во ред, дозата може да се зголеми за максимум 5 мг, два пати на ден, до максимална доза од 25 мг, два пати на ден.

Почетната доза не треба да се зголемува во текот на првите четири седмици од лекувањето, а после тоа не почесто од во интервали од 2 седмици.

Максималната доза на Јакави е 25 мг, два пати на ден.

### Прилагодување на дозата при истовремено давање на јаки CYP3A4 инхибитори или флуконазол

Кога Јакави се администрира со јаки CYP3A4 инхибитори или двојни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4 ензими (на пример, флуконазол), единечната доза на Јакави треба да се намали за околу 50%, која се администрира два пати на ден (види дел 4.5). Треба да се избегнува истовремена употреба на Јакави со флуконазол во дози поголеми од 200мг на ден.

Се препорачува почесто следење (на пример, два пати неделно) на хематолошките параметри и клиничките знаци и симптоми поврзани со несаканите дејства на Јакави кога се даваат и јаки CYP3A4 инхибитори или двојни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4 ензими.

### Посебни популации

#### Ренални нарушувања

Не е потребно посебно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрезите.

Кај пациенти со тешки ренални оштетувања (креатинин клиренс помал од 30 мл/мин), препорачаната почетна доза врз основа на нивото на тромбоцити кај МФ пациентите треба да се намали за околу 50% и дозата треба да се администрира два пати дневно. Препорачана почетна доза за ПВ пациенти со тешко оштетување на бубрезите е 5 мг, два пати на ден. Пациентите треба внимателно да се следат во однос на безбедноста и ефикасноста на лекот за време на лекувањето со Јакави.

Постојат ограничени податоци за утврдување на најдобрите опции за дозирање за пациенти со краен стадиум на бубрежна болест (ESRD) кои се на хемодијализа. Фармакокинетските



/фармакодинамичките симулации врз основа на расположливите податоци кај оваа популација сугерираат дека почетна доза за МФ пациенти со ESRD кои се на хемодијализа е една доза од 15-20 мг или две дози од по 10 мг на временско растојание од 12 часа, кои треба да се администрираат после дијализата и само на денот на хемодијализа. Единечна доза од 15 мг се препорачува кај МФ пациенти со ниво на тромбоцити помеѓу  $100.000/\text{mm}^3$  и  $200.000/\text{mm}^3$ . Се препорачува единечна доза од 20 мг или две дози од по 10 мг со временско растојание од 12 часа измеѓу за МФ пациентите со ниво на тромбоцити од  $>200.000/\text{mm}^3$ . Последователните дози (единична администрација или две дози од по 10 мг, со временско растојание од 12 часа) треба да се применуваат само во деновите на хемодијализа, по секоја сесија на дијализа.

Препорачаната почетна доза за ПВ пациенти со ESRD кои се на хемодијализа е една доза од 10 мг или две дози од по 5 мг, на временско растојание од 12 часа, кои треба да се администрираат после дијализата и само на денот на хемодијализа. Овие препораки за дозите се засноваат на симулации и секоја модификација на дозата кај ESRD треба да биде внимателно следена за знаци на безбедноста и ефикасноста на лекот. Нема достапни податоци за дозирање кај пациенти кои се подложени на перитонеална дијализа или континуирана веновенска хемофилтрација (видете го делот 5.2).

#### Хепатални нарушувања

Кај пациенти со некакво оштетување на црниот дроб, препорачаната почетна доза, врз основа на нивото на тромбоцити, треба да се намали за околу 50% и треба да се администрира два пати дневно. Последователните дози треба да се прилагодат врз основа на внимателно следење на безбедноста и ефикасноста на лекот. Пациентите со дијагностицирано хепатално оштетување, во текот на нивното лекување со Јакави, треба да прават комплетна крвна слика, вклучувајќи и диференцијална слика на бели крвни зрнца, и истото треба да се следи најмалку на една или две седмици во првите 6 седмици по започнувањето на лекувањето со Јакави, а потоа како што е клинички индицирано, откако функцијата на црниот дроб и крвната слика ќе се стабилизираат. Дозата на Јакави може да се титрира за да се намали ризикот од цитопенија.

#### Повозрасни пациенти ( $\geq 65$ години)

Не се препорачуваат прилагодувања на дозата кај повозрасните пациенти.

#### Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Јакави кај деца на возраст до 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци (види дел 5.1).

#### Прекинување на лекувањето

Лекувањето може да продолжи се додека придобивките се поголеми од ризиците. Сепак, лекувањето треба да се прекине по 6 месеци, доколку не дојде до намалување на големината на слезината или подобрување на симптомите од почетокот на терапијата.

Се препорачува, на пациентите кои покажале одреден степен на клиничко подобрување, да им се прекине терапијата со руксолитиниб доколку должината на нивната слезина се зголеми за 40% во однос на почетните параметри (приближно еквивалентно на 25% зголемување на големината на слезината) и кои веќе немаат видливо подобрување на симптомите поврзани со болеста.

#### Метод на администрација

Јакави се зема орално, без или со храна.

Доколку ја пропушти дозата, пациентот не треба да зема дополнителна доза, туку само следната доза, според редовниот распоред.

### **4.3 Контраиндикации**

Преосетливост на активната состојка или на некоја од останатите помошни состојки наведени



во делот 6.1.

Бременост и доене.

#### 4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

##### Миелосупресија

Лекувањето со Јакави може да предизвика хематолошки несакани дејства, вклучувајќи тромбоцитопенија, анемија и неутропенија. Пред да се отпочне лекувањето со Јакави мора да се направи комплетна крвна слика, вклучувајќи диференцијала слика на бели крвни зрнца. Лекувањето треба да се прекине кај пациенти со ниво на тромбоцити пониско од  $50.000/\text{mm}^3$  или апсолутно ниво на неутрофили помало од  $500/\text{mm}^3$  (види дел 4.2).

Забележано е дека пациентите со ниско ниво на тромбоцити ( $<200.000/\text{mm}^3$ ) на почетокот на лекувањето имаат поголема веројатност да развијат тромбоцитопенија за време на истото.

Тромбоцитопенијата генерално е реверзибилна и обично истата се управува со намалување на дозата или привремено стопирање на Јакави (види дел 4.2 и 4.8). Сепак, може да биде потребна трансфузија на тромбоцити, доколку е клинички индицирано.

Кај пациентите кои развиваат анемија може да биде потребна трансфузија на крв. Исто така, може да се размисли за модифицирање на дозата или прекин на терапијата кај пациенти со анемија.

Пациентите со ниво на хемоглобин под  $10.0 \text{ г/дл}$ , во почетокот на лекувањето имаат поголем ризик за спуштање на нивото на хемоглобин под  $8.0 \text{ г/дл}$  во текот на лекувањето во споредба со пациентите со повисоко почетно ниво на хемоглобин ( $79,3\%$  наспроти  $30,1\%$ ). Се препорачува почесто следење на хематолошките параметри и на клиничките знаци и симптомите на несаканите дејства поврзани со несаканите дејства на Јакави кај пациентите со почетно ниво на хемоглобин под  $10.0 \text{ г/дл}$ .

Неутропенијата (апсолутен број на неутрофили  $<500$ ) е генерално реверзибилна и се управува со привремено стопирање на лекувањето со Јакави (види дел 4.2 и 4.8).

Комплетната крвна слика треба да се следи како што е клинички индицирано и дозата треба да се прилагодува според потребите (види дел 4.2 и 4.8).

##### Инфекции

Сериозни бактериски, микобактериски, габични, вирусни и други опортунистички инфекции се јавиле кај пациентите третирани со Јакави. Пациентите треба да се проценат за ризик од развој на сериозни инфекции. Лекарите треба внимателно ги набљудуваат пациентите кои примаат Јакави за знаци и симптоми на инфекции и доколку ги има, треба веднаш да започнат соодветно лекување. Лекувањето со Јакави не треба да започне се додека не се решат сите сериозни активни инфекции.

Туберкулоза е забележана кај пациенти кои примаат Јакави за МФ. Пред почетокот на лекувањето, пациентите треба да се испитаат за активна и неактивна ("латентна") туберкулоза, според локалните препораки. Овде може да спаѓа медицинска историја, можен претходен контакт со туберкулоза, и/или соодветен скрининг, како што се рендгенска снимка на белите дробови, туберкулински тест и/или анализа на ослободување на интерферон-гама, према потребите. Лекарите кои го препишуваат лекот треба да се свесни за ризикот од лажно негативни резултати од кожен туберкулински тест, особено кај пациенти кои се сериозно болни или имунокомпромитирани.

Зголемување на Хепатитис Б вирусното оптоварување (ХБВ ДНК титар), со и без поврзани покачувања на аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза, било пријавено кај пациенти со хронична ХБВ инфекција кои земале Јакави. Влијанието на Јакави врз вирусната



репликација кај пациенти со хронична ХБВ инфекција е непознато. Пациентите со хронична ХБВ инфекција треба да се лекуваат и следат во согласност со клиничките упатства.

#### Херпес зостер

Лекарите треба да ги едуцираат пациентите за раните знаци и симптоми на херпес зостер и да ги советуваат дека треба што е можно порано да се премине на лекување на истиот.

#### Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) е пријавена при лекување со Јакави за МФ. Лекарите треба да бидат особено внимателни на симптоми кои сугерираат на ПМЛ кои пациентите можеби нема да ги забележат (на пример, когнитивни, невролошки или психијатриски симптоми или знаци). Пациентите треба да се следат и да се утврди дали има нови или влошување на постоечки симптоми или знаци и доколку има, истите треба да се упатат на невролог и да се размисли за преземање на соодветни дијагностички мерки за ПМЛ. Доколку постои сомневање за ПМЛ, понатамошното дозирање мора да биде прекинато се додека не се исклучи сомнежот за ПМЛ.

#### Немеланомен рак на кожа

Немеланомен рак на кожа (NMSCs), вклучително и на базалните клетки, сквамозените клетки и Меркел карцином, биле пријавени кај пациенти кои биле лекувани со руксолитиниб. Повеќето од овие пациенти имале историја на продолжено лекување со хидроксиуреа и пред NMSC или пре-малигни лезии на кожата. Причинската врска со руксолитинибот не е утврдена. Периодична инспекција на кожата се препорачува за пациенти кои се изложени на зголемен ризик од рак на кожата.

#### Пореметување/зголемување на липидите

Лекувањето со Јакави е поврзано со зголемување на вредностите на липидните параметри, вклучувајќи го вкупниот холестерол, холестерол врзан за липопротеини со висока густина (HDL), холестерол врзан за липопротеини со ниска густина (LDL) и триглицериди. Се препорачува следење на липидите и лекување на дислипидемијата според клиничките препораки.

#### Посебни популации

##### *Ренални нарушувања*

Почетната доза на Јакави треба да се намали кај пациенти со тешко оштетување на бубрезите. Кај пациенти со краен стадиум на бубрежна болест кои се на хемодијализа, почетната доза за МФ пациентите треба да се одреди врз основа на нивото на тромбоцити (види дел 4.2). Последователните дози (една доза од 20 мг или две дози од 10 мг, на 12 часа, освен кај МФ пациенти, една доза од 10 мг или две дози од 5 мг, на 12 часа кај ПВ пациенти) треба да се администрира само на деновите на хемодијализа после секоја сесија на дијализа. Дополнителни модификации на дозата треба да се прават со внимателно следење на безбедноста и ефикасноста на лекот (види дел 4.2 и 5.2).

##### *Хепатални нарушувања*

Почетната доза на Јакави треба да се намали за приближно 50% кај пациенти со оштетувања на црниот дроб. Дополнителните модификации на дозата треба да бидат засновани на безбедноста и ефикасноста на медицинскиот производ (види дел 4.2 и 5.2).

#### Интеркации

Доколку Јакави треба да се администрира заедно со јаки CYP3A4 инхибитори или двојни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 ензими (на пример флуконазол), единечната доза на Јакави треба да се намали за околу 50%, и истиот треба да се администрира два пати дневно (за фреквенција на мониторинг, види дел 4.2 и 4.5).

Истовремената употреба на циторедуктивна терапија или хематопоеетски фактори на раст со Јакави не е испитувана. Безбедноста и ефикасноста на ваквата заедничка администрација не се познати (види дел 4.5).



#### Ефекти од прекинување на лекот

После привремен или траен прекин на Јакави, симптомите на МФ може да се вратат во рок од околу една седмица. Имало случаи на пациенти кои после прекилот на Јакави претрпеле посериозни настани, особено при присуство на акутна интеркурентна болест. Не е утврдено дали наглото прекинување на Јакави придонело за ваквите настани. Освен ако наглото прекинување не е апсолутно неопходно, треба да се размисли за постепено намалување на дозата на Јакави, иако полезноста на ваквата умереност не е доволно јасна.

#### Помошни состојки

Јакави содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефицит на лактаза или глукоза галактоза не треба да го земаат овој лек.

### **4.5 Интеракција со други медицински производи или други форми на интеракција**

Испитувања на интеракциите се изведени само кај возрасни.

Руксолитиниб се елиминира преку метаболизмот катализиран од CYP3A4 и CYP2C9. Така, медицинските производи кои ги инхибаат овие ензими можат да доведат до зголемување на изложеноста на руксолитиниб.

#### Интеракции кои произлегуваат од намалување на дозата на руксолитиниб

##### CYP3A4 инхибитори

Јаки CYP3A4 инхибитори (како што се, меѓу другото, боцепревир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, ритонавир, миберфрадил, нефазодон, неффинавир, посаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол)

Кај здрави субјекти ко-администрацијата на Јакави (10 мг единечна доза) со јак CYP3A4 инхибитор, кетоконазол, резултираше во  $C_{max}$  и AUC на руксолитиниб повисоки за 33%, односно 91%, отколку само при администрација на руксолитиниб. Полуживотот беше продолжен за 3,7-6,0 часа при истовремена администрација со кетоконазол.

Кога Јакави се администрира со јаки CYP3A4 инхибитори, единечната доза на Јакави треба да се намали за околу 50%, и треба да се администрира два пати дневно. Пациентите треба внимателно да се следат (на пример, два пати неделно) за цитопении и дозата се титрира врз основа на безбедноста и ефикасноста на лекот (види дел 4.2).

##### Двојни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4

50% намалување на дозата треба да се земе во предвид при користење на лекови кои се двојни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4 ензимите (на пример, флуконазол). Треба да се избегнува истовремена употреба на Јакави со флуконазол во дози поголеми од 200мг на ден.

#### Ензимски индуктори

CYP3A4 индуктори (како што се, меѓу другото, авасимиб, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин (рифампицин), кантарион (*Hypericum perforatum*))

Пациентите треба внимателно да се следат и дозата се титрира врз основа на безбедноста и ефикасноста на лекот (види дел 4.2).

Кај здрави субјекти дадениот руксолитиниб (50 мг единечна доза) после потентен CYP3A4 индуктор рифампицин (600 мг дневна доза за 10 дена), AUC на руксолитиниб бил 70% понизок од оној после само администрација на Јакави. Изложеноста на активни метаболити на руксолитиниб била непроменета. Генерално, фармакодинамичката активност на руксолитиниб била слична, што укажува дека индукцијата на CYP3A4 резултира во минимално влијание врз фармакодинамичката. Сепак, ова може да биде поврзано со високата доза на руксолитиниб која води до фармакодинамички ефекти блиски на  $E_{max}$ . Можно е да биде потребно зголемување на дозата на руксолитиниб кај секој пациент поединечно, кога се започнува терапија со јак



ензимски индуктор.

Други интеракции кои треба да се земат во предвид дека влијаат на руксолитиниб  
Благи или умерени CYP3A4 инхибитори (како што се, меѓу другото, цитрофлуксацин, еритромицин, ампренавир, атазанавир, дилтиазем, циметидин)  
Кај здрави субјекти, ко-администрацијата на руксолитиниб (10 мг единечна доза) со еритромицин 500 мг два пати на ден во тек на четири дена, резултирала во  $C_{max}$  и AUC на руксолитиниб повисоки за 8%, односно 27%, отколку при само администрација на руксолитиниб.

Не се препорачува прилагодување на дозата кога руксолитиниб се ко-администрира со благи или умерени CYP3A4 инхибитори (на пример, еритромицин). Сепак, пациентите треба да бидат внимателно следени за цитопении кога се започнува терапија со умерен инхибитор на CYP3A4.

Ефектите на руксолитиниб врз други медицински производи  
Супстанции кои се пренесуваат преку Р-гликопротеин или други пренесувачи  
Руксолитинибот може да инхибира Р гликопротеин и протеинот за отпорност од рак на дојка (BCRP) во цревата. Тоа може да резултира во зголемување на системската изложеност на супстратите на овие пренесувачи, како што се дабигартан етексилат, циклоспорин, росувастатин и потенцијално дигоксин. Се препорачува терапевтски мониторинг (TDM) или клиничко следење на засегнатите супстанции.

Можно е потенцијалната инхибиција на Р-рп и BCRP во цревата да се минимизира доколку времето помеѓу администрациите се продолжи колку што е можно повеќе.

Хематопоеетски фактори на раст  
Истовремената употреба на хематопоеетски фактори на раст и Јакави не е испитувана. Не е познато дали инхибицијата на Јанус поврзаната киназа (JAK) од Јакави ја намалува ефикасноста на хематопоеетски фактори на раст или дали хематопоеетски фактори на раст влијаат врз ефикасноста на Јакави (види дел 4.4).

Циторедуктивна терапија  
Истовремената употреба на циторедуктивна терапија и Јакави не е испитувана. Безбедноста и ефикасноста на ваквата ко-администрација не е позната (види дел 4.4).

Едно испитување кај здрави лица посочило дека руксолитиниб не го инхибира метаболизмот на оралниот CYP3A4 супстрат мидазолам. Затоа, не се очекува зголемување на изложеноста на CYP3A4 супстрати при комбинирање на истите со Јакави. Друго испитување кај здрави лица посочува дека Јакави не влијае врз фармакокинетиката на оралните контрацептиви кои содржат етинилестрадиол и левоноргестрел. Поради тоа, не се очекува дека контрацептивната ефикасност од оваа комбинација ќе биде компромитирана од ко-администрацијата на руксолитиниб.

#### 4.6 Плодност, бременост и лактација

##### Бременост и контрацепција кај жени

Не постојат податоци за употреба на Јакави кај бремени жени.

Испитувањата вршени на животни покажаа дека руксолитиниб е ембриотоксичен и фетотоксичен. Тератогеност не е забележана кај стаорци и зајаци. Сепак, маргините на изложеност во споредба со највисоката клиничка доза се ниски, а со тоа резултатите имаат ограничена релевантност за луѓето (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат. Како мерка на претпазливост, употребата на Јакави за време на бременоста е контраиндицирана (види дел 4.3). Жените со репродуктивен потенцијал треба да користат ефикасна контрацепција за време на лекувањето со Јакави. Во случај да дојде до бременост за време на терапијата со Јакави, мора да се изврши евалуација на ризикот наспрема придобивките на поединечна основа



со внимателно советување во врска со потенцијалниот ризик по фетусот (види дел 5.3).

#### Доење

Јакави не смее да се користи за време на доење (види дел 4.3) и доењето треба да се прекине при започнување на терапијата. Не е познато дали руксолитинибот и/или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Ризикот по доенчето не може да се исклучи. Достапните фармакодинамички/токсиколошки податоци кај животни покажале екскреција на руксолитиниб и неговите метаболити во млекото (види дел 5.3).

#### Плодност

Нема податоци за ефектот на руксолитиниб врз плодноста кај луѓе. Во испитувањата кај животни, не е забележано влијание врз плодноста.

### **4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини**

Јакави нема или има незначително седативен ефект. Сепак, пациентите кои се соочуваат со вртоглавица по земање на Јакави треба да се воздржат од управување со возила или ракување со машини.

### **4.8 Несакани дејства**

#### Преглед на безбедносниот профил

Безбедносната проценка е извршена врз основа на вкупно 855 пациенти (со МФ или ПВ) кои примале Јакави во испитувања од фаза 2 и 3.

#### Миелофиброза

Во рандомизиран период од две пилот студии, COMFORT-I и COMFORT-II, средното време на изложеност на Јакави било 10,8 месеци (од 0,3 до 23,5 месеци). Поголемиот дел од пациентите (68,4%) биле лекувани најмалку 9 месеци. Од 301 пациенти, 111 (36,9%) имале почетно ниво на тромбоцити помеѓу  $100.000/\text{mm}^3$  и  $200.000/\text{mm}^3$ , а 190 (63,1%) имале почетно ниво на тромбоцити од  $> 200.000/\text{mm}^3$ .

Во овие клинички испитувања, прекинување на лекувањето заради несакани дејства, без оглед на каузалноста, е забележано кај 11,3% од пациентите.

Најчесто пријавувани несакани дејства биле тромбоцитопенија и анемија.

Хематолошките несакани реакции на лекот (сите Критериуми за вообичаена терминологија за несакани дејства [CTCAE]) вклучуваат анемија (82,4%), тромбоцитопенија (69,8%) и неутропенија (16,6%).

Анемија, тромбоцитопенија и неутропенија се несакани дејства кои се поврзани со дозите.

Трите најчести не хематолошки несакани дејства на лекот се модринки (21,3%), вртоглавица (15,3%) и главоболка (14,0%).

Трите најчести нехематолошки лабораториски абнормалности се покачена аланин аминотрансфераза (27,2%), покачена аспартат аминотрансфераза (19,9%) и хиперхолестеролемија (16,9%). Во фаза 3 од клиничките испитувања на МФ, не се забележани ниту CTCAE степен 3 или 4 хиперхолестеролемија, покачена аспартат аминотрансфераза, ниту пак CTCAE 4 степен 4 покачена аланин аминотрансфераза.

#### Долгорочната безбедност:

Податоци за долгорочна безбедност од две пилот фаза 3 студии спроведени кај 457 пациенти со миелофиброза кои беа третирани со руксолитиниб, вклучувајќи и првично рандомизирани на руксолитиниб ( $n=301$ ; време на изложеност 0.3-68.1 месеци; просечно време на изложеност



33.4 месеци) и пациенти кои добиле руксолитиниб по преминување од контролна група на пациенти (n=156, изложеност: 0.5-59.8 месеци, средно време на изложеност 25.0 месеци). Кумулативната фреквенција на несакани дејства во овие студии пропорционално се зголемувала до зголемување во follow-up време. Со овие ажурирани податоци, прекин на терапијата поради несакани дејства е забележан кај 27,4% од пациентите лекувани со руксолитиниб.

#### Полицитемија вера

Безбедноста на Јакави беше предмет на проценка кај 110 пациенти со ПВ во отворено, рандомизирано, контролирано, фаза 3 RESPONSE испитување. Несаканите дејства на лекот наведени подолу го одразуваат иницијалниот период на испитувањето (до 32 недела) со еквивалентна изложеност на руксолитиниб и Најдобрата достапна терапија (НДТ), што одговараат на просечното времетраење на изложеност на Јакави од 7,8 месеци. Средната возраст на пациентите кои примале Јакави била околу 60 години.

Прекинување на терапијата поради несакани дејства, без оглед на каузалноста, е забележано кај 3,6% од пациентите лекувани со Јакави и 1,8% од пациентите лекувани со Најдобрата достапна терапија.

Хематолошките несакани дејства (на степен CTCAE) вклучуваат анемија (43,6%) и тромбоцитопенија (24,5%). Анемија или тромбоцитопенија од CTCAE 3 и 4 степен биле пријавени кај 1,8%, односно 5,5%.

Трите најчести нехематолошки несакани дејства биле вртоглавица (15,5%), опстипација (8,2%) и херпес зостер (6,4%).

Трите најчести нехематолошки лабораториски абнормалности (без оглед кој CTCAE степен) биле хиперхолестеролемија (30,0%), покачена аланин аминотрансфераза (22,7%) и покачена аспартат аминотрансфераза (20,9%). Сите овие биле од CTCAE степен 1 и 2, со исклучок на еден CTCAE степен 3 настан на покачена аланин аминотрансфераза.

Долгорочна безбедност: Пациентите имале средно време на изложеност на Јакави од 18,6 месеци (од 0,3 до 35,9 месеци). При подолга изложеност, фреквенција на несакани дејства се зголемува; но нема нови сознанија за безбедноста. При прилагодување на изложеноста, стапките на несаканите дејства, главно, се слични со оние забележани за време на првичниот период на испитувањето.

#### Табеларен преглед на несакани дејства на лекот утврдени во клинички испитувања

Во програмата за клиничкото испитување, испитана е сериозноста на несаканите дејства на лекот врз основа на CTCAE, дефинирани се степени – степен 1 = благи, степен 2 = умерени, степен 3 = тешки и степен 4 = опасни по живот.

Несаканите дејства на лекот во клиничките испитувања (Табела 1) се наведени по органски системи MedDRA. Во рамките на секоја класа на органски системи, несаканите дејства се рангирани по нивната зачестеност, почнувајќи со најчестите. Покрај тоа, соодветната категорија на зачестеност за секое несакано дејство се заснова на следниот начин: многу чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); не многу чести ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ ); многу ретки ( $< 1/10.000$ ).



**Табела 1 Категорија на зачестеност на несаканите дејства на лекот во испитувања фаза 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)**

| Несакано дејство                                                                                                       | Категорија на зачестеност кај МФ пациенти | Категорија на зачестеност кај ПВ пациенти |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                                                           |                                           |                                           |
| Инфекции на уринарен тракт <sup>a,d</sup>                                                                              | Многу често                               | Често                                     |
| Херпес зостер <sup>a,d</sup>                                                                                           | Често                                     | Често                                     |
| Туберкулоза                                                                                                            | Не многу често                            | -                                         |
| <b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем<sup>b,d</sup></b>                                                             |                                           |                                           |
| Анемија <sup>b</sup>                                                                                                   | -                                         | -                                         |
| СТСАЕ <sup>c</sup> степен 4 (<6.5 г/дл)                                                                                | Многу често                               | Не многу често                            |
| СТСАЕ <sup>c</sup> степен 3 (<8.0 – 6.5г/дл)                                                                           | Многу често                               | Не многу често                            |
| Било кој СТСАЕ <sup>c</sup> степен                                                                                     | Многу често                               | Многу често                               |
| Тромбоцитопенија <sup>b</sup>                                                                                          |                                           |                                           |
| СТСАЕ <sup>c</sup> степен 4 (<25,000/мм <sup>3</sup> )                                                                 | Често                                     | Не многу често                            |
| СТСАЕ <sup>c</sup> степен 3 (50,000 – 25,000/мм <sup>3</sup> )                                                         | Често                                     | Често                                     |
| Било кој СТСАЕ <sup>c</sup> степен                                                                                     | Многу често                               | Многу често                               |
| Неутропенија <sup>b</sup>                                                                                              |                                           |                                           |
| СТСАЕ <sup>c</sup> степен 4 (<500/мм <sup>3</sup> )                                                                    | Често                                     | -                                         |
| СТСАЕ <sup>c</sup> степен 3 (<1,000 – 500/мм <sup>3</sup> )                                                            | Често                                     | -                                         |
| Било кој СТСАЕ <sup>c</sup> степен                                                                                     | Многу често                               | -                                         |
| Крварење (секое крварење, вклучително и интракранијално и гастроинтестинално крварење, модрици и друг вид на крварење) | Многу често                               | Многу често                               |
| Интракранијално крварење                                                                                               | Често                                     | -                                         |
| Гастроинтестинално крварење                                                                                            | Често                                     | -                                         |
| Модрици                                                                                                                | Многу често                               | Многу често                               |
| Друго крварење (вклучително и крварење од носот, пост процедурално крварење и хематурија)                              | Често                                     | Многу често                               |
| <b>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</b>                                                                          |                                           |                                           |
| Добивање на тежина <sup>a</sup>                                                                                        | Многу често                               | Често                                     |
| Хиперхолестеролемија <sup>b</sup> СТСАЕ <sup>c</sup> степен 1 и 2                                                      | Многу често                               | Многу често                               |
| Хипертриглицеридемија <sup>b</sup> СТСАЕ <sup>c</sup> степен 1                                                         | -                                         | Многу често                               |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------|
| <b>Нарушувања на нервниот систем</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                |
| Вртоглавица <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Многу често | Многу често    |
| Главоболка <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Многу често | -              |
| <b>Гастроинтестинални нарушувања</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                |
| Гасови <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Често       | -              |
| Опстипација <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -           | Често          |
| <b>Хепатобилијарни нарушувања</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |                |
| Покачена аланин аминотрансфераза <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |                |
| СТСАЕ <sup>c</sup> степен 3 (> 5x – 20 x ULN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Често       | Не многу често |
| Било кој СТСАЕ <sup>c</sup> степен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Многу често | Многу често    |
| Покачена аспартат аминотрансфераза <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |                |
| Било кој СТСАЕ <sup>c</sup> степен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Многу често | Многу често    |
| <b>Васкуларни нарушувања</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |                |
| Хипертензија <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -           | Многу често    |
| <sup>a</sup> Зачестеноста се заснова на податоци за несаканите дејства.<br>- Субјектот со повеќекратна појава на несакани дејства (ADR) се брои само еднаш во таа ADR категорија.<br>- Несаканите дејства кои се пријавени се однесуваат на пациенти кои сеуште се во фаза на лекување или до 28 дена по крајниот датум на лекувањето.<br><sup>b</sup> Зачестеноста се заснова на лабораториски вредности.<br>- Субјектот со повеќекратна појава на несакани дејства (ADR) се брои само еднаш во таа ADR категорија.<br>- Несаканите дејства кои се пријавени се однесуваат на пациенти кои сеуште се во фаза на лекување или до 28 дена по крајниот датум на лекувањето.<br><sup>c</sup> Критериуми за вообичаена терминологија за несакани дејства (СТСАЕ) верзија 3.0; степен 1 = благи, степен 2 = умерени, степен 3 = тешки, степен 4 = опасни по живот<br><sup>d</sup> Овие несакани дејства се дискутирани во текстот.<br><sup>e</sup> Зачестеноста се заснова на сите пациенти изложени на руксолитинуб во клиничките испитувања (N=4755) |             |                |

По прекинување на лекот, кај пациентите може да дојде до поврат на МФ симптомите, како што се замор, болки во коските, треска, чешање, ноќно потење, симптоматски спленомегалија и губење на тежината. Во клиничките студии за МФ, вкупните симптоми на МФ постепено се враќале на почетната вредност во рок од 7 дена по прекиноот на дозирањето (види дел 4.4).

#### Опис на избрани несакани дејства на лекот

##### Анемија

Во фаза 3 клинички испитувања на МФ, средното време до појава на СТСАЕ степен 2 или повисока анемија било 1,5 месеци. Еден пациент (0,3%) го прекинал лекувањето заради анемија.

Кај пациенти кои примаат Јакави, средното намалување на хемоглобин ја достигна најниската точка од околу 10 г/литар под основната вредност по 8 до 12 седмици од терапијата, за потоа постепено повторно да се постигне нова стабилна состојба од околу 5 г/литар под основната вредност. Овој модел е забележан кај пациентите, без оглед на тоа дали примиле трансфузија во текот на терапијата.

Во рандомизирана, плацебо контролирана студија COMFORT-I, 60,6% од МФ пациентите лекувани со Јакави и 37,7% од МФ пациентите лекувани со плацебо примиле трансфузија на црвени крвни зрнца во текот на рандомизираното лекување. Во студијата COMFORT-II,

стапката на трансфузија на црвени крвни зрнца била 53,4% за Јакави, а 41,1% при давање на Најдобрата достапна терапија.

Во рандомизираниот период на пивот студиите, анемијата е поретка кај ПВ пациентите отколку кај МФ пациентите (43,6% наспрема 82,4%). Кај ПВ популацијата, биле пријавени СТСАЕ 3 и 4 степен настани кај 1,8% од пациентите, додека кај МФ пациентите фреквенцијата била 42,56%.

#### *Тромбоцитопенија*

Во фаза 3 од клиничките испитувања за МФ, кај пациентите кои развиле тромбоцитопенија од 3 и 4 стадиум, средното време до појавата изнесува околу 8 седмици. Тромбоцитопенијата, генерално, била реверзибилна со намалување на дозата или прекинување на дозата. Просечното време за враќање на тромбоцитите над  $50.000/\text{mm}^3$  е 14 дена. Во текот на рандомизираниот период, тромбоцитни трансфузии биле администрирани кај 4,7% од пациентите кои примале Јакави и кај 4,0% од пациентите кои примале режими на контрола. Прекин на терапијата заради тромбоцитопенија се случил кај 0,7% од пациентите кои примале Јакави и 0,9% од пациентите кои примале режими на контрола. Пациентите со број на тромбоцити од  $100.000/\text{mm}^3$  до  $200.000/\text{mm}^3$  пред започнување на лекувањето со Јакави имале повисока фреквенција на тромбоцитопенија од 3 и 4 степен во споредба со пациентите со број на тромбоцити  $>200.000/\text{mm}^3$  (64,2% наспрема 38,5%).

Во рандомизираниот период на пивот студиите, стапката на пациенти кои искусиле тромбоцитопенија е пониска кај ПВ пациентите (24,5%) во споредба со МФ пациентите (69,8%). Фреквенцијата на тешка (т.е. СТСАЕ 3 и 4 степен) тромбоцитопенија е пониска кај ПВ (5,5%) отколку кај МФ (11,6%) пациентите.

#### *Неутропенија*

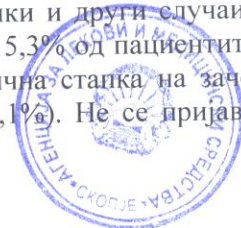
Во фаза 3 од клиничките испитувања за МФ, кај пациентите кои развиле неутропенија од 3 и 4 степен, средното време до почетокот било 12 седмици. Во текот на рандомизираниот период, задржување на дозата на исто ниво или намалување на дозата заради неутропенија биле пријавени кај 1,0% од пациентите, а кај 0,3% од пациентите се прекинала терапијата како резултат на неутропенија.

Во рандомизираниот период на пивот студиите кај ПВ пациенти, неутропенија се појавила кај двајца пациенти (1,8%), од кои еден пациент развил неутропенија СТСАЕ степен 4.

#### *Крварење*

Во фаза 3 од клиничките испитувања за МФ, случаи на крварење (вклучувајќи интракранијално и гастроинтестинално, модринки и други видови на крварење) биле пријавени кај 32,6% од пациентите изложени на Јакави и 23,2% од пациентите изложени на референтна терапија (плацебо или Најдобра достапна терапија). Фреквенцијата на случаи од степен 3 и 4 била слична кај пациентите третирани со Јакави или оние на референтна терапија (4,7% наспрема 3,1%). Поголемиот дел од пациентите со крварење за време на терапијата пријавиле и создавање на модринки (65,3%). Случаи на модринки настани биле почесто пријавувани кај пациенти кои земале Јакави во споредба со референтните терапии (21,3% наспрема 11,6%). Интракранијално крварење било пријавено кај 1% од пациентите изложени на Јакави и 0,9% од оние изложени на референтни терапии. Гастроинтестинално крварење било пријавено кај 5,0% од пациентите изложени на Јакави во споредба со 3,1% од оние изложени на референтни терапии. Други случаи на крварење (вклучувајќи случаи како што се крварење од носот, пост процедурални крварења и хематурија) биле пријавени кај 13,3% од пациентите лекувани со Јакави и 10,3% од пациентите лекувани со референтна терапија.

Во рандомизираниот период на пивот студиите кај ПВ пациенти, случаи на крварење (вклучувајќи интракранијално и гастроинтестинално, модринки и други случаи на крварење) биле пријавени кај 20% од пациентите лекувани со Јакави и 15,3% од пациентите кои примале Најдобра достапна терапија. Пријавени се модринки со слична стапка на зачестеност и кај Јакави и кај Најдобра достапна терапија (10,9% наспрема 8,1%). Не се пријавени случаи на



интракранијално крварење или гастроинтестинално крварење кај пациенти кои примале Јакави. Еден пациент лекуван со Јакави доживеал случај на крварење од 3 стадиум (пост-процедурално крварење); не е пријавно крварење од 4 степен. Други случаи крварење (вклучувајќи случаи како што се крварење од носот, пост-процедурални крварења, крварење на гингивата) биле пријавени кај 11,8% од пациентите лекувани со Јакави и 6,3% од оние лекувани со Најдобрата достапна терапија.

#### Инфекции

Во фаза 3 од клиничките испитувања кај МФ пациенти, пријавена е инфекција на уринарниот тракт од 3 и 4 степен кај 1,0% од пациентите, херпес зостер кај 4,3% и туберкулоза кај 1,0% од пациентите. Во фаза 3 од клиничките студии, била пријавена сепса кај 3,0% од пациентите. Продолжениот мониторинг на пациенти лекувани со руксолитинуб не покажува тенденции на зголемување на стапката на сепса по изминување на одредено време.

Во рандомизираниот период на пивот студиите кај ПВ пациенти, пријавен бил еден случај (0,9%) на СТСАЕ степен 3 и 4 инфекција на уринарниот тракт. Стапката на херпес зостер била малку повисока кај ПВ пациентите (6,4%) од онаа кај МФ пациентите (4,0%). Пријавен бил еден случај на СТСАЕ степен 3 пост-херпетична невралгија кај ПВ пациентите.

#### Покачен систолен крвен притисок

Во фаза 3 од клиничките испитувања кај МФ пациенти, забележано е зголемување на систолниот крвен притисок од 20 mmHg или повеќе над почетната вредност, кај 31,5% од пациентите при најмалку една посета во споредба со 19,5% од пациентите во контролната група. Кај COMFORT –I (МФ пациенти), просечното покачување на систолниот крвен притисок бил 0-2 mmHg кај Јакави наспрема намалување од 2-5 mmHg кај плацебо групата. Кај COMFORT II средните вредности покажале мала разлика меѓу пациентите лекувани со руксолитиниб и МФ пациентите од контролната група.

Во рандомизираниот период на пивот студиите кај ПВ пациенти, средната вредност на систолниот крвен притисок се зголемува за 0,65 mmHg кај оние на Јакави, наспрема пад од 2 mmHg кај оние на Најдобра достапна терапија.

#### Известување за сомнителни несакани дејства

Пријавувањето на сомнителни несакани дејства после одобрување на лекот е од особена важност. Тоа овозможува континуирано следење на соодносот на придобивките/ризиците од лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани дејства преку националниот систем за известување.

### **4.9 Предозирање**

Не постои познат антидот за предозирање со Јакави. Единечна доза од најмногу 200 мг била дадени со прифатлива акутна подносливост. Повторливи дози повисоки од препорачаните се поврзуваат со зголемена миелосупресија, вклучувајќи леукопенија, анемија и тромбоцитопенија. Треба да се дава соодветна супортивна терапија.

Не се очекува хемодијализата да ја подобри елиминацијата на руксолитиниб.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА**

### **5.1 Фармакодинамички својства**

Фармакокинетичка група: Антинеопластични лекови, инхибитори на протеин киназа, АТС шифра: L01XE18

#### Механизам на делување

Руксонитилибот е селективен инхибитор на Јанус поврзана киназа (JAKs) JAK1 и JAK2 (IC<sub>50</sub>



вредности на 3.3 nM и 2.8 nM за JAK1, односно JAK2 ензими). Истите посредуваат за сигнализација на голем број на цитокини и фактори на раст кои се важни за хематопоеза и функцијата на имунолошкиот систем.

Миелофиброза и полицитемија вера се миелопролиферативни неоплазми за кои се знае дека се поврзани со нерегулирани JAK1 и JAK2 сигнализации. Причината за ваквите нерегулации се верува дека спаѓаат високото ниво на циркулирачки цитокини кои ја активираат JAK-STAT патеката, мутациите за прекин на функцијата како што се JAK2V617F и потиснувањето на негативните регулаторни механизми. МФ пациентите покажуваат нерегулирана JAK сигнализација без оглед на статусот на мутација на JAK2V617F. Активирачките мутации кај JAK2 (V617F или екзон 12) се откриени кај > 95% од ПВ пациентите.

Руксолитинибот ја инхибира JAK-STAT сигнализацијата и размножувањето на клетките на цитокините зависно од клеточни модели кај хематолошките малигни заболувања, како и на клетките на Ba/F3 кои стануваат независни од цитокините со изразување на JAK2V617F мутиран протеин, со IC<sub>50</sub> кое се движи од 80 - 320 nM.

#### Фармакодинамски дејства

Руксолитинибот ја инхибира STAT3 фосфорилација индуцирана од цитокини во целата крв кај здрави лица, МФ пациенти и ПВ пациенти. Руксолитинибот резултира во максимална инхибиција на STAT3 фосфорилација, 2 часа по дозирањето, па се враќа скоро на основната вредност во рок од 8 часа и кај здрави лица и кај МФ пациенти, не индицирајќи никаква акумулација на матични или активни метаболити.

Основните покачувања кај воспалителните маркери поврзани со конституционалните симптоми како што се TNF $\alpha$ , IL-6 и CRP кај лица со МФ се намалиле по лекувањето со руксолитиниб. МФ пациентите не станале отпорни на фармакодинамичките дејства од лекувањето со руксолитиниб со текот на времето. Слично на тоа, кај ПВ пациентите кои исто така почнале со почетни нивоа на воспалителни маркери, ваквите маркери бележат пад по терапијата со руксолитиниб.

Во темелно QT испитување кај здрави субјекти, не постои индикација за QT/QTc продолжено дејство на руксолитиниб во единечни дози до супратерапевтска доза од 200 mg, што покажува дека руксолитинибот нема ефект врз кардијалната реполаризација.

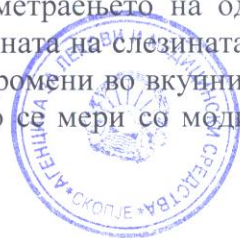
#### Клиничка ефикасност и безбедност

##### Миелофиброза

Две рандомизирани студии фаза 3 (COMFORT I и COMFORT II) беа спроведени кај МФ пациенти (примарна миелофиброза, пост-полицитемија вера миелофиброза или пост-есенцијална тромбоцитенија миелофиброза). И во двете студии, пациентите имале опиплива спленомегалија од најмалку 5 cm под ребрен лак и категорија на ризик од среден-2 или висок ризик врз основа на Критериумите за консензус на Меѓународната работна група (IWG). Почетната доза на Јакави е определена врз основа на нивото на тромбоцити.

COMFORT-I била двојно слепа, рандомизирана, плацебо контролирана студија кај 309 пациенти кои биле рефректорни или не биле погодни кандидати за достапната терапија. Примарниот параметар на ефикасноста бил соодносот на испитаници кои постигнале  $\geq 35\%$  намалување од почетната вредност во големината на слезина во 24-тата седмица, измерено со магнетна резонанса (МРИ) или компјутеризирана томографија (КТ).

Секундарните параметрина ефикасност вклучувале времетраењето на одржување на намалувањето од  $\geq 35\%$  од почетната вредност на големината на слезината, процент на пациенти кои имале  $\geq 50\%$  намалување на симптомите, промени во вкупните симптоми во однос на почетната состојба во 24-тата седмица, што се мери со модифицираниот



Формулар на проценка на симптомите на миелофиброза (MFSAF) v2.0 дневник и вкупната стапка на преживување.

COMFORT-II била отворена, рандомизирана студија кај 219 пациенти. Пациентите биле рандомизирани 2:1 на Јакави наспрема Најдобрата достапна терапија. Во групата на Најдобрата достапна терапија, 47% од пациентите примале хидроксиуреа и 16% од пациентите примале гликокортикоиди. Примарниот параметар на ефикасност бил процентот на пациенти кои постигнале  $\geq 35\%$  намалување на основната вредност на големината на слезината во 48-мата седмица, измерено со МРИ или КТ.

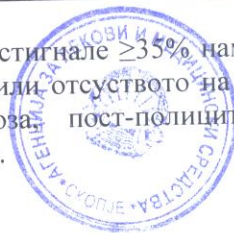
Секундарните точки на ефикасност го вклучуваат процентот на пациенти кои постигнале намалување на големината на слезината од  $\geq 35\%$  во однос на почетната вредност во 24-тата седмица и времетраењето на одржување на таквото намалување од  $\geq 35\%$ .

Во COMFORT I и COMFORT II студиите, демографските карактеристики на пациентите и карактеристиките на болеста се слични кај двете групи на лекување во студиите.

**Табела 2** Процент на пациенти кои постигнале намалување на големината на слезината од  $\geq 35\%$  во однос на почетната вредност во 24-тата седмица во COMFORT-I и во 48-мата седмица во COMFORT-II (ITT)

|                                                                           | COMFORT-I         |                    | COMFORT-II        |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------|
|                                                                           | Јакави<br>(N=155) | Плацебо<br>(N=153) | Јакави<br>(N=144) | Најдобра<br>достапна<br>терапија<br>(N=72) |
| Временски точки                                                           | 24-та седмица     |                    | 48-ма седмица     |                                            |
| Број (%) на субјекти со<br>намалена големина на<br>слезина за $\geq 35\%$ | 65 (41.9)         | 1 (0.7)            | 41 (28.5)         | 0                                          |
| 95% интервал на<br>сигурност                                              | 34.1, 50.1        | 0, 3.6             | 21.3, 36.6        | 0.0, 5.0                                   |
| p-вредност                                                                | <0.0001           |                    | <0.0001           |                                            |

Значително поголем дел од пациентите во групата на Јакави постигнале  $\geq 35\%$  намалување на големината на слезината (Табела 2), без оглед на присуството или отсуството на JAK2V617F мутација или подтип на болеста (примарна миелофиброза, пост-полицитемија вера миелофиброза, пост-есенцијална тромбоцитемија миелофиброза).



**Табела 3** Процент на пациенти со намалување на големината на слезината од  $\geq 35\%$  во однос на почетната вредност според ЈАК статус на мутација (безбедносен збир)

| ЈАК статус на мутација                                              | COMFORT-I                     |                              |                               |                              | COMFORT-II                    |                              |                              |                              |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                                                     | Јакави                        |                              | Плацебо                       |                              | Јакави                        |                              | Најдобра достапна терапија   |                              |
|                                                                     | Позитивен<br>(N=113)<br>n (%) | Негативен<br>(N=40)<br>n (%) | Позитивен<br>(N=121)<br>n (%) | Негативен<br>(N=27)<br>n (%) | Позитивен<br>(N=110)<br>n (%) | Негативен<br>(N=35)<br>n (%) | Позитивен<br>(N=49)<br>n (%) | Негативен<br>(N=20)<br>n (%) |
| Број (%) на субјекти со намалена големина на слезина за $\geq 35\%$ | 54 (47.8)                     | 11 (27.5)                    | 1 (0.8)                       | 0                            | 36 (32.7)                     | 5 (14.3)                     | 0                            | 0                            |
| Временски параметар                                                 | После 24 седмици              |                              |                               |                              | После 48 седмици              |                              |                              |                              |

Веројатноста за одржување на реакцијата на слезината ( $\geq 35\%$  намалување) на Јакави од најмалку 24 недели била 89% во COMFORT-I и 87% во COMFORT-II; 52% одржувана реакција на слезината од најмалку 48 седмици во COMFORT- II.

Во COMFORT-I, 45,9% од пациентите од групата на Јакави постигнале подобрување од  $\geq 50\%$  од основната вредност во 24-тата седмица во однос на вкупните симптоми (измерени со MFSAF дневник v2.0), во споредба со 5,3% во плацебо групата ( $p < 0,0001$  со користење на хи-квадрат тестот). Средната промена во општата здравствена состојба во 24-тата недела, што се мери со EORTC QLQ C30 била +12,3 за Јакави и -3,4 за плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Во COMFORT-I, после следење на пациентите од 34,3 месеци, стапката на смртност кај пациентите рандомизирани во групата со руксолитиниб била 27,1%, наспрема 35,1% кај пациентите рандомизирани со плацебо; HR 0,687; 95% CI 0,459 1.029;  $p = 0,0668$ .

Во испитување COMFORT-I, после следење на пациентите од 61,7 месеци, стапката на смртност кај пациентите рандомизирани со руксолитиниб била 44,5% (69 од 155 пациенти) наспрема 53,2% (82 од 154) кај пациентите рандомизирани на плацебо. Во руксолитиниб групата забележано е 31% намалување на ризикот од смрт во однос на плацебо (HR 0,69; 95% CI 0,50-0,96;  $p = 0,025$ ).

Во COMFORT-II, после следење на пациентите од 34,7 месеци, стапката на смртност кај пациентите рандомизирани со руксолитиниб била 19,9%, наспрема 30,1% кај пациентите рандомизирани на Најдобра достапна терапија (НДТ); HR 0,48; 95% CI 0,28;  $p = 0,009$ . И во двете студии, пониската стапка на смртност забележана кај групата на руксолитиниб претежно е резултат на резултатите добиени од подгрупите со пост полицитемија вера и есенцијална тромбocyтeмија.

Во COMFORT-II, после следење на пациентите од 55,9 месеци, стапката на смртност кај пациентите рандомизирани со руксолитиниб била 40,4% (59 од 146 пациенти) наспрам 47,9% (35 од 73 пациенти) кај пациентите рандомизирани на Најдобра достапна терапија (НДТ). Во руксолитиниб групата забележано е 33% намалување на ризикот од смрт во однос на НДТ групата (HR 0,67; 95% CI 0,44-1,02;  $p = 0,062$ ).

### Полицитемија вера

Рандомизирана, отворена, активно контролирана фаза 3 студија (RESPONSE) спроведена на 222 пациенти со ПВ кои биле отпорни или нетолерантни на хидроксиуреа дефинирани врз основа на критериумите на работна група на Европската Мрежа за леукемија (ELN). 110 пациенти биле рандомизирани во групата со руксонитилиб и 112 пациенти во групата со Најдобрата достапна терапија. Почетната доза на Јакави била 10 мг, два пати на ден. Потоа, дозите биле прилагодувани поединечно за пациентите врз основа на подносливоста и ефикасноста до максимална доза од 25 мг, два пати на ден. НДТ била избрана од страна на испитувачот врз основа на карактеристиките на самите пациенти и вклучувала хидроксиуреа (59,5%), интерферон/пегилиран интерферон (11,7%), анагрелид (7,2%), пипоброман (1,8%) и опсервација (15,3%).

Основните демографски карактеристики и карактеристиките на болеста биле слични кај двете лекувани групи. Просечната возраст била 60 години (од 33 до 90 години). Пациентите од групата на руксолитиниб имале ПВ дијагноза во просек од 8,2 години, а претходно примале хидроксиуреа во просек од околу 3 години. Повеќето пациенти (> 80%) примиле најмалку две флеботомии во последните 24 седмици пред снимањето. Нема споредбени податоци во однос на долгорочното преживување и инциденцата на компликациите на болеста.

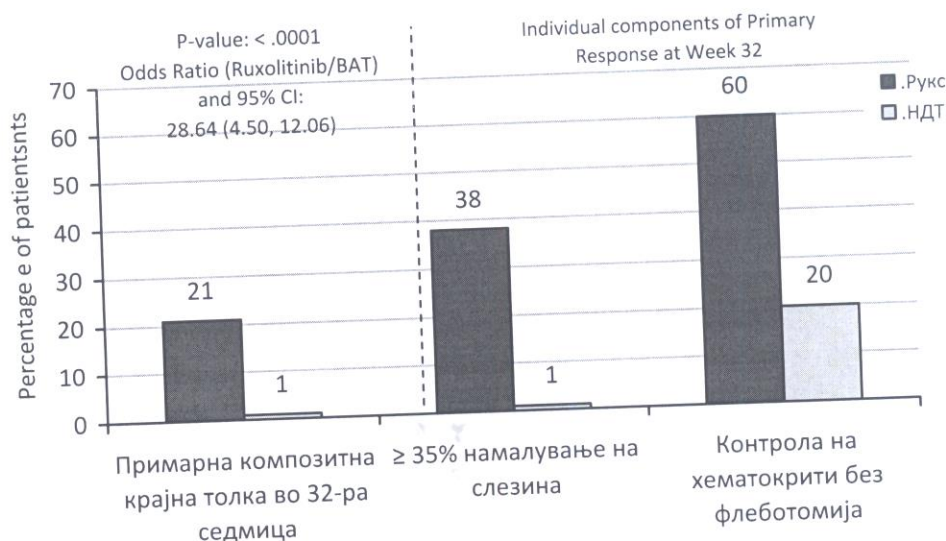
Примарниот композитен краен параметар бил соодносот на пациенти кај кои дошло и до отсуство на подобност за флеботомија (НСТ контрола) и намалување на слезината  $\geq 35\%$  од основната вредност во 32-та седмица. Подобноста за флеботомија е дефинирана како потврден НСТ од  $>45\%$ , т.е. најмалку 3 процентни поени повисок од НСТ добиен при основен или потврден НСТ од  $>48\%$ , зависно од тоа кој е помал. Клучни секундарни параметри ги опфаќаат процентот на пациенти кои ја постигнале примарниот краен параметар и кај кои немало прогресија на болеста во 48-мата седмица, како и процентот на пациенти кои постигнале комплетна хематолошка ремисија во недела на 32-та седмица.

Студијата ја постигна нејзината примарна цел и повисок процент на пациенти во групата на Јакави ги постигнаа основните композитни крајни параметри во секоја од индивидуалните компоненти. Значително повеќе пациенти третирани со Јакави (20,9%) постигнале основна реакција ( $p < 0.0001$ ) во однос на НДТ (0,9%). Контрола на хематокрити била постигната кај 60% од пациентите во групата на Јакави во споредба со 19,6% во групата со НДТ, а намалување на слезината  $\geq 35\%$  било постигнато кај 38,2% од пациентите на Јакави во споредба со 0,9% од оние на НДТ (Слика 1)..

Двата клучни секундарни крајни параметри се исто така постигнати. Процентот на пациенти кои постигнале комплетна хематолошка ремисија бил 23,6% од оние на Јакави во споредба со 8,9% од оние на НДТ ( $p = 0,0028$ ), а процентот на пациенти кои постигнале долготрајна примарна реакција на лекот во 48-та седмица бил 19,1% од оние на Јакави и 0,9% од оние на НДТ. ( $p < 0,0001$ ).

**Слика 1 Пациенти кои постигнале примарен краен параметар или компоненти на примарен краен параметар во 32-ра седмица**





Тежината на симптомите се евалуираше со користење на MPN-CAФ резултатот на вкупни симптоми (TSS), електронскиот дневник за пациентот, кој се состои од 14 прашања. Во 32-та седмица, 49% и 64% од пациентите лекувани со руксолитиниб постигнале намалување за  $\geq 50\%$  во TSS-14, односно TSS-5, во споредба со само 5% и 11% од пациентите на НДТ.

Перцепцијата за придобивките од терапијата се мереше со Прашалникот за глобалниот впечаток на промени (PGIC). 66% од пациентите лекувани со руксолитиниб, во споредба со 19% од оние лекувани со НДТ пријавиле подобрување на само четири седмици по почетокот на лекувањето. Подобрувањето на перцепцијата за придобивките на терапијата исто така е поголемо кај пациентите третирани со руксолитиниб во 32-та седмица (78% наспрема 33%).

#### Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја откажа обврската за поднесување на резултатите од студиите за Јакави кај сите субјекти од педијатриската популација за лекување на МФ (види дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Руксолитиниб е соединение од класата на Биофармацевтскиот систем на класификација (BCS), со висока пропустливост, висока растворливост и карактеристики на брзо разложување. Во клиничките студии, руксолитиниб брзо се апсорбира по орална администрација со максимална плазма концентрација (C<sub>max</sub>) која се постигнува по околу еден час по земањето на лекот. Врз основа на студијата за биланс на маса, оралната апсорпција на руксолитиниб, како руксолитиниб или метаболити формирани под првото поминување, е 95% или повеќе. Средниот C<sub>max</sub> и вкупната изложеност (AUC) на руксолитиниб се зголемува пропорционално во текот на опфат на една доза од 5-200 мг. Нема клинички релевантни промени во фармакокинетиката на руксолитиниб по администрацијата со оброк кој содржи висок процент на масти. Средната C<sub>max</sub> била умерено намалена (24%), додека средната AUC била речиси непроменета (4% зголемување) при дозирање со оброци кои содржат висок процент на масти.

### Дистрибуција

Средниот волумен на дистрибуција во стабилна состојба е приближно 75 литри кај пациенти со МФ и ПВ. Во клинички релевантни концентрации на руксолитиниб, врзувањето за плазма протеините *in vitro* е околу 97%, главно за албуминот. Автордиографско испитување на целото тело кај стаорци покажа дека руксолитиниб не навлегува во крвно мозочната бариера.



### Биотрансформација

Руксолитинибот главно се метаболизира преку CYP3A4 (> 50%), со дополнително учество на CYP2C9. Основното соединение е преовладува во во човечката плазма, што претставува околу 60% супстанциите поврзани со лекот кои се во циркулацијата. Двата главни и активни метаболити се присутни во плазмата што претставува 25% и 11% на основното AUC. Овие метаболити имаат една половина до една петтина од матичната фармаколошка активност. Збирот на сите активни метаболити придонесува со 18% од вкупната фармакодинамиката на руксолитинибот. Во клинички релевантни концентрации, руксолитинибот не ги инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 и не е потенциен поттикнувач на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4, врз основа на *ин витро* студиите. *Ин витро* податоците укажуваат дека руксолитинибот може да инхибира P-gp и BCRP.

### Елиминација

Руксолитинибот главно се елиминира преку метаболизмот. Средниот полуживот на елиминација на руксолитиниб е околу 3 часа. По единечна орална доза на [<sup>14</sup>C] означен руксолитиниб кај здрави возрасни субјекти, елиминацијата претежно се одвива преку метаболизмот, со 74% од радиоактивноста излачена во урината и 22% преку фецесот. Непроменетите матични супстанции изнесуваат помалку од 1% од вкупната излачена радиоактивност.

### Линеарност-нелинеарност

Пропорционалноста на дозата е демонстрирана во студии за единична и повеќекратна доза.

### Посебни популации

#### *Ефекти на возраста, полот или расата*

Врз основа на испитувања на здрави субјекти, не се забележани релевантни разлики во фармакокинетиката на руксолитинибот во однос на полот и расата. При евалуација на фармакокинетиката кај популацијата кај пациенти со МФ, нема очигледна врска помеѓу оралниот клиренс и возраста или расата на пациентот. Предвидениот орален клиренс е 17,7 л/ч кај жени и 22,1 л/ч кај мажи, со 39% варијабилност помеѓу пациентите со МФ. Клиренсот изнесува 12,7 л/ч кај пациенти со ПВ, со 42% варијабилност помеѓу пациентите и нема очигледна врска помеѓу оралниот клиренс и полот, возраста или расата на пациентот, врз основа на проценка на фармакокинетиката кај популацијата од пациенти со ПВ.

#### *Педијатриска популација*

Безбедноста и ефикасноста на Јакави кај педијатриски пациенти не е утврдена (види дел 5.1 "Педијатриска популација").

#### *Ренални нарушувања*

Реналната функција била утврдена со користење и на Модификација на исхраната при бубрежна болест (MDRD) и со уринарен креатинин. По една доза на руксолитиниб од 25 мг, изложеноста на руксолитиниб била слична кај пациенти со различни степени на оштетувања на бубрезите и кај оние со нормална бубрежна функција. Меѓутоа, вредностите на AUC плазма на метаболити на руксолитиниб имаат тенденција на зголемување со зголемување на сериозноста на бубрежно оштетување, со тоа што значително се зголемени кај субјекти со тешки бубрежни оштетувања. Не е познато дали зголемената изложеност на метаболити е предмет на интерес во однос на безбедноста. Намалување на дозата се препорачува кај пациенти со тешко оштетување на бубрезите и краен стадиум на бубрежна болест (види дел 4.2). Дозирањето само во деновите на дијализа ја намалува изложеноста на метаболити, но исто така и фармакодинамичкиот ефект, особено во деновите помеѓу дијализата.

#### *Хепатални нарушувања*

После една доза на руксолитиниб од 25 мг кај пациенти со различни степени на оштетувања на црниот дроб, средната вредност на AUC за руксолитиниб била зголемена кај пациенти со блага, умерена и тешка хепатална инсуфициенција за 87%, 28% односно 65%, во однос на пациенти со нормална хепатална функција. Нема јасна врска помеѓу AUC и степенот на оштетување на црниот дроб врз основа на Child-Pugh резултатите. Терминалниот полуживот на елиминација е

продолжен кај пациенти со хепатални оштетувања во споредба со здрави контролни субјекти (4.1 -5.0 часа наспрема 2,8 часа). Намалување на дозата за околу 50% се препорачува кај пациенти со хепатални оштетувања (види дел 4.2).

### 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Руксолитинибот е евалвиран во однос на фармаколошката безбедност, токсичноста на повторливите дози, генотоксичноста и во студиите за репродуктивна токсичност, како и во студија за карциногеност. Целните органи поврзани со фармаколошкото дејство на руксолитинибот во студија за повторливи дози вклучуваат коскената срж, периферни крвни и лимфни ткива. Инфекции кои обично се поврзани со имуносупресија биле забележани кај кучиња. Несакани намалувања на крвниот притисок, заедно со зголемувања на отчукувањата на срцето биле забележани во студија на телеметрија кај кучиња, а негативно намалување на минутниот волумен е забележан во респираторна студија кај стаорци. Маргините (врз основа на неврзани  $C_{max}$ ) на ниво на немање на несакани дејства во студии на кучиња и стаорци биле 15,7 пати, односно 10,4 пати поголеми од максималната препорачана доза за човекот од 25 мг, два пати на ден. Не се забележани влијанија во евалвација на неурофармаколошките ефектите од руксолитинибот.

Намалена тежина на фетусот и зголемување на загубата на пост имплантација се забележани во студии на животни. Нема докази за тератогени ефекти кај стаорци и зајаци. Сепак, маргините на изложеност, во споредба со највисоката клиничка доза, се ниски, а според тоа, резултатите имаат ограничено значење за луѓето. Не се забележани ефекти врз плодноста. Во пред – пост натална развојна студија, она што е забележано е малку подолг период на бременоста, намалени се местата за имплантирање и намален е бројот на родени кученца. Кај кученцата, забележана е намалена почетна телесна тежина и краток период на неможност за добивање на телесната тежина. Во период на лактација кај стаорци, руксолитинибот и/или неговите метаболити се излучуваат во млекото со концентрација која е 13 пати повисока од плазматските концентрации кај мајката. Руксолитинибот не е мутаген, нити кластоген. Руксолитинибот не е канцероген во Tg.rasH2 трансген модел и глувци.

## 6. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на помошни состојки

Целулоза, микрокристална  
Магнезиум стеарат  
Безводен колоиден силициум диоксид  
Натриум скроб гликолат (тип А)  
Повидон  
Хидроксипропил целулоза  
Лактоза монохидрат

### 6.2 Некомптибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

3 години

### 6.4 Посебни препораки за чување

Чувајте го лекот на температура под 30°C.

### 6.5 Изработка и содржина на пакувањето

PVC/PCTFE/алуминиумски блистер пакувања кои содржат 14 или 56 таблети или повеќекратни пакувања кои содржат 168 (3 пакувања од по 56) таблети.

Понекогаш во промет не се пуштаат сите големини на пакување.

#### **6.6 Посебни препораки за депонирање на отпад**

Нема посебни препораки.

#### **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Novartis Pharma Services Inc.,  
Претставништво Македонија

#### **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

11-4089/5

#### **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВЕНОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

29.08.2016

#### **10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Април 2017

