KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JAKİZAN 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ruksolitinib hemifumarat	11,894 mg (10 mg ruksolitinibe eşdeğerdir)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	149,691 mg
Sodyum nişasta glikolat (tip A)	9,6 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bir yüzünde "10" baskılı, beyaz- beyazımsı renkte yuvarlak tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Miyelofibrozis (MF):

- JAKİZAN, en az bir seri tedaviye yanıtsız, DIPSS plus skoru orta/yüksek olup, kemik iliği nakline uygun olmayan primer miyelofibrozis, post-polisitemik miyelofibrozis veya esansiyel trombositemi sonrası ikincil miyelofibrozis tanılı hastalarda splenomegaliye bağlı semptomların tedavisinde endikedir.

Polisitemi vera (PV):

1. En az 2 g/gün veya hastanın tolere edebileceği maksimum dozda hidroksiüre kullanan polisitemi vera tanılı hastalarda en az 3 aylık tedaviye rağmen
   a. Hematokriti <%45 tutmak için ayda 1'den fazla flebotomi ihtiyacının devam etmesi veya
   b. Trombosit sayısının >400.000/mm^3, beyaz küre sayısının >10.000/mm^3 olması veya
   c. Dalak boyutlarında ultrasonografi ile küçülme saptanmaması veya
   d. Yeni tromboz gelişmesi
2. Tam veya kısmi yanıt için gerekli en düşük hidroksiüre dozunda, mutlak nötrofil sayısı <1000/mm^3 , ya da trombosit sayısı <100.000/mm^3 ya da hemoglobin <10 g/dL olması
3. Hidroksiüre ilişkili bacak ülseri, kontrol edilemeyen mukokutanöz belirtiler ortaya çıkması halinde

Sayılan durumların en az birini karşılaması halinde kullanımı uygundur.

Graft versus Host hastalığı (GvHD):
JAKİZAN, kortikosteroidler veya diğer sistemik tedavilere yetersiz yanıt veren, akut Graft versus Host hastalığı (aGvHD) veya kronik Graft versus Host hastalığı (kGvHD) olan 12 yaş ve üzerindeki hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Anti-kanser ilaçların uygulanmasında deneyimli hekimler tarafından tedavi yapılmalıdır.
JAKİZAN ile tedaviye başlanmadan önce beyaz küre sayısı dahil tam kan sayımı gerçekleştirilmelidir.
Beyaz küre sayısı dahil, tam kan sayımları, JAKİZAN dozları stabilize olana kadar 2 ila 4 haftada bir, daha sonra klinik durumun gerektirdiği şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji:
Başlangıç dozu:
Ruksolitinibin MF'de önerilen başlangıç dozu, trombosit sayılarına göre Tablo 1'de verilmektedir:

Tablo 1 Miyelofibrozis'te başlangıç dozu

Trombosit sayımı	**Başlangıç dozu**
200.000/mm^3'ten büyük	Günde iki kez ağız yoluyla 20 mg
100.000 ile 200.000/mm^3 arasında	Günde iki kez ağız yoluyla 15 mg
75.000 ile 100.000/mm^3 arasında	Günde iki kez ağız yoluyla 10 mg
50.000 ile 75.000/mm^3 arasında	Günde iki kez ağız yoluyla 5 mg

Ruksolitinibin PV'de önerilen başlangıç dozu günde iki kez ağız yoluyla 10 mg'dır.

Akut ve kronik Graft versus Host hastalığında (GvHD) önerilen JAKİZAN başlangıç dozu, günde iki kez oral yolla verilen 10 mg'dır. JAKİZAN, kortikosteroidlerin ve/veya kalsinörin inhibitörlerinin (CNI'ler) sürekli kullanımına eklenebilir.

Doz düzenlemeleri:
Dozlar, güvenlilik ve etkililik esas alınarak titre edilebilir.

Miyelofibroz ve polisitemi vera
Eğer etkililik yetersiz görülürse ve kan sayımı değerleri yeterli ise; dozlar, günde iki kere en fazla 5 mg'a kadar arttırılabilir. Maksimum doz günde iki kere 25 mg'ı geçmemelidir.

Başlangıç dozu, tedavinin ilk 4 haftasında ve sonrasında 2 haftada birden daha sık aralıklarla arttırılmamalıdır.

50.000/mm^3'ten düşük trombosit sayımları ya da 500/mm^3'ten düşük mutlak nötrofil sayımları durumlarında tedaviye ara verilmelidir. PV'de, hemoglobin düzeyi 8 g/dL'nin altına düştüğünde tedaviye ara verilmelidir. Kan değerleri bu düzeylerin üzerine geri döndüğünde tedaviye günde iki kez 5 mg ile tekrar başlanabilir ve beyaz küre sayısı dahil, tam kan sayımlarının dikkatli izlemi esas alınarak aşamalı olarak artırılabilir.

Trombositopeni için doz kesintilerini önlemek amacıyla, Tablo 2'de özetlendiği gibi tedavi sırasında trombosit sayısı azalırsa, doz azaltımı düşünülmelidir.

Tablo 2 Miyelofibroz hastalarında trombositopeni için doz önerileri

	Trombosit azalması esnasındaki doz				
	Günde iki kez 25 mg	Günde iki kez 20 mg	Günde iki kez 15 mg	Günde iki kez 10 mg	Günde iki kez 5 mg
Trombosit sayısı	**Yeni doz**				
100.000 ile 125.000/ mm^3 arası	Günde iki kez 20 mg	Günde iki kez 15 mg	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Değişiklik yok
75.000 ile 100.000/ mm^3 arası	Günde iki kez 10 mg	Günde iki kez 10 mg	Günde iki kez 10 mg	Değişiklik yok	Değişiklik yok
50.000 ile 75.000/mm^3 arası	Günde iki kez 5 mg	Günde iki kez 5 mg	Günde iki kez 5 mg	Günde iki kez 5 mg	Değişiklik yok
50.000/mm^3' ten az	Ara verilmeli	Ara verilmeli	Ara verilmeli	Ara verilmeli	Ara verilmeli

PV'de hemoglobin düzeyi 12 g/dL'nin altına düştüğünde de dozun azaltılması düşünülmelidir, 10 g/dL'nin altına düştüğünde ise dozun azaltılması önerilir.

Graft versus Host hastalığı

Büyüme faktörleri, anti-enfektif tedaviler ve transfüzyonlar dahil olmak üzere standart destekleyici tedaviden sonra trombositopeni, nötropeni veya total bilirubin yüksekliği olan GvHD hastalarında dozun azaltılması ve tedavinin geçici olarak kesilmesi gerekebilir. Bir doz düzeyinde azaltma adımı önerilir (günde iki kez 10 mg'dan günde iki kez 5 mg'a veya günde iki kez 5 mg'dan günde bir kez 5 mg'a). Günde tek doz 5 mg JAKİZAN'ı tolere edemeyen hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Ayrıntılı doz önerileri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3 Trombositopeni, nötropeni veya total bilirubin yüksekliği olan GvHD hastaları için ruksolitinib tedavisi sırasında doz önerileri

Laboratuvar parametresi	**Doz önerisi**
Trombosit sayısı <20.000/mm^3	JAKİZAN'ı bir doz seviyesinde azaltınız. Yedi gün içinde trombosit sayısı ≥20.000/mm^3 olursa, doz başlangıç doz düzeyine yükseltilebilir; aksi takdirde düşük dozdan devam ediniz.
Trombosit sayısı <15.000/mm^3	Trombosit sayısı ≥20.000/mm^3 olana kadar JAKİZAN'ı durdurunuz, ardından bir düşük doz seviyesinden tedaviye devam ediniz.
Mutlak nötrofil sayısı (ANC) ≥500/mm^3 ile <750/mm^3	JAKİZAN'ı bir doz seviyesinde azaltınız. Mutlak nötrofil sayısı (ANC) >1.000/mm^3 ise başlangıç doz seviyesinde devam ediniz.

Mutlak nötrofil sayısı <500/mm^3	Mutlak nötrofil sayısı (ANC)>500/mm^3 olana kadar JAKİZAN'ı durdurunuz, ardından bir düşük doz seviyesinden tedaviye devam ediniz. Mutlak nötrofil sayısı (ANC) >1.000/mm^3 ise, dozlamaya başlangıç doz seviyesinde devam edilebilir.
GvHD'nin neden olmadığı toplam bilirubin yüksekliği (karaciğer GvHD yoksa)	Normalin üst sınırının (ULN) >3 ila 5 katı: ULN'nin ≤3 katı olana kadar JAKİZAN'a bir düşük doz seviyesinde devam ediniz.
	Normalin üst sınırının (ULN)>5 ila 10 katı: Toplam bilirubin ≤3 x ULN olana kadar JAKİZAN'ı 14 güne kadar durdurunuz. Toplam bilirubin ≤3 x ULN ise dozlamaya mevcut dozda devam edilebilir. 14 gün sonra ≤3 x ULN değilse, bir düşük doz seviyesinde devam ediniz.
	Normalin üst sınırının (ULN) >10 katı: Toplam bilirubin ULN'nin ≤3 katı olana kadar JAKİZAN'ı durdurunuz, ardından bir düşük doz seviyesinde devam ediniz.
GvHD'nin (karaciğer GvHD) neden olduğu toplam bilirubin yüksekliği	Normalin üst sınırının (ULN)>3 katı: Toplam bilirubin ULN'nin ≤3 katı olana kadar JAKİZAN'a bir düşük doz seviyesinde devam ediniz.

Eşzamanlı güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya flukonazol ile doz ayarlaması:
Ruksolitinib, güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya hem CYP2C9 ve hem de CYP3A4 enzimlerinin ikili inhibitörleri (örn. flukonazol) ile birlikte uygulanırken ruksolitinibin toplam günlük dozu günde iki kez uygulamak üzere yaklaşık %50 azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Ruksolitinibin günde 200 mg'dan fazla flukonazol dozlarıyla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörüne veya CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinin ikili inhibitörlerine (örn. flukonazol) başlanırken hematolojik parametrelerin ve ruksolitinib ilişkili advers reaksiyonların klinik işaret ve semptomlarının daha sık izlemi (örn. haftada iki kez) önerilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Bir doz atlanırsa, hasta ek bir doz almamalı, reçetede belirtilen bir sonraki dozunu almalıdır.

Uygulama şekli:
JAKİZAN, oral yolla uygulanır, aç veya tok karnına alınabilir.

Tedavinin bırakılması
MF ve PV tedavisi, fayda-risk pozitif kaldığı sürece sürdürülebilir. Bununla birlikte 6 aydan sonra dalak boyutunda bir azalma yoksa veya semptomlarda tedavinin başlangıcından beri bir iyileşme görülmemişse tedavi bırakılmalıdır.

Bir derece klinik iyileşme göstermiş hastalar için, dalak boyutunda başlangıç boyutuna göre %40 artış korunmuşsa (dalak hacminde kabaca %25 artışa eşdeğer) ve hastalıkla ilişkili semptomlarda dikkat çekici bir iyileşme görülmüyorsa ruksolitinib tedavisinin bırakılması önerilmektedir.

GvHD'de, yanıt veren hastalarda ve kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra JAKİZAN'ın aşamalı olarak azaltılması düşünülebilir. JAKİZAN dozunun iki ayda bir %50 azaltılması önerilir. JAKİZAN'ın dozunun azaltılması sırasında veya sonrasında GvHD'nin belirti veya semptomları tekrar ortaya çıkarsa, tedavi dozunun yeniden yükseltilmesi düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif ila orta derecedeki böbrek yetmezliği olan hastalarda spesifik doz ayarlaması gerekli değildir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi (KLkr) <30mL/dk), trombosit sayısına bağlı olarak önerilen başlangıç dozu MF hastaları için günde iki kez uygulamak üzere yaklaşık %50 azaltılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan PV ve GvHD hastalarında önerilen başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır. Ruksolitinib tedavisi sırasında hastalar etkililik ve güvenlilik açısından dikkatle izlenmelidir.

Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar için en iyi doz seçeneğine karar verebilmek açısından sınırlı veri mevcuttur. Bu popülasyonda mevcut verilere dayalı farmakokinetik/farmakodinamik simülasyonlar, hemodiyalize giren SDBY'li MF hastalarında başlangıç dozunun, diyalizden sonra ve sadece hemodiyaliz gününde uygulanmak üzere 15-20 mg'lık tek doz ya da 12 saat arayla verilen 10 mg'lık iki doz olduğunu düşündürmektedir. Trombosit sayıları 100.000/mm^3 ile 200.000/mm^3 arasında olan MF hastalarında 15 mg'lık tek doz önerilmektedir. Trombosit sayıları >200.000/mm^3 olan MF hastalarında 20 mg'lık tek doz ya da 12 saat arayla verilen 10 mg'lık iki doz önerilmektedir. Sonraki dozlar (tek uygulama ya da 12 saat arayla verilen 10 mg'lık iki doz) hemodiyaliz günlerinde her diyaliz seansından sonra uygulanmalıdır.

Diyalize giren SDBY'li PV hastalarında önerilen başlangıç dozu 10 mg'lık tek doz ya da 12 saat arayla verilen 5 mg'lık iki doz olup diyaliz sonrasında ve sadece hemodiyaliz gününde uygulanmalıdır. Bu doz önerileri simülasyonlara dayanmaktadır ve SDBY'de yapılacak herhangi bir doz düzenlenmesi her hastada güvenlilik ve etkililik açısından dikkatle izlenmelidir. Peritoneal diyalize ya da sürekli venovenöz hemofiltrasyona giren hastalarda doz uygulamasına ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan GvHD hastaları için veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Herhangi bir düzeyde karaciğer yetmezliği olan MF hastalarında, trombosit sayımına dayalı olan önerilen başlangıç dozu günde iki kez uygulamak üzere yaklaşık %50 azaltılmalıdır.

Ardışık dozlar dikkatli güvenlilik ve etkililik takibi temelinde ayarlanmalıdır. PV hastaları için önerilen başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır. Ruksolitinib kullanırken karaciğer bozukluğu tanısı alan hastalarda, diferansiyel beyaz kan hücresi sayımı dahil tam kan sayımları JAKİZAN ile tedavi başlatıldıktan sonra ilk 6 hafta boyunca en az 1-2 haftada bir ve ardından karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımları stabil seyrettiğinde klinik durumun gerektirdiği şekilde takip edilmelidir. Ruksolitinib dozu sitopeni riskini azaltmak amacıyla titre edilebilir.

GvHD ile ilişkili olmayan hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ruksolitinibin başlangıç dozu %50 oranında azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). GvHD karaciğer tutulumu olan ve toplam bilirubinin normalin üst sınırının (ULN) >3 katına yükseldiği hastalarda, toksisite açısından kan sayımları daha sık izlenmelidir ve dozun bir doz düzeyinde azaltılması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:
JAKİZAN'ın MF ve PV'si olan çocuklarda ve 18 yaşa kadar ergenlerde güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

GvHD'li pediyatrik hastalarda (12 yaş ve üzeri) ruksolitinibin güvenliliği ve etkililiği, randomize faz 3 çalışmalar olan REACH2 ve REACH3'ten elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir. 12 yaş ve üzeri GvHD'li pediyatrik hastalarda JAKİZAN dozu, yetişkinlerdeki ile aynıdır. JAKİZAN'ın güvenliliği ve etkililiği 12 yaşından küçük hastalarda belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):
Yaşlı hastalar için ek olarak doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye ya da formülasyondaki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Gebelikte ve emziren annelerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Miyelosupresyon
JAKİZAN tedavisi, trombositopeni, anemi ve nötropeni dahil hematolojik advers olaylara neden olabilir. JAKİZAN ile tedavi başlatılmadan önce beyaz küre sayısı dahil tam kan sayımı yapılmalıdır. Trombosit sayımı 50.000/mm^3'ten düşük olan veya mutlak nötrofil sayımı 500/mm^3'ten düşük olan MF'li hastalarda tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Tedavi başlangıcında trombosit sayısı düşük olan (<200.000/mm^3) MF'li hastalarda tedavi sırasında trombositopeni gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Trombositopeni çoğu durumda geri dönüşlü olmuş ve genellikle dozun azaltılması ya da ruksolitinib tedavisine geçici olarak ara verilmesiyle kontrol edilebilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8). Ancak, klinik gerekliliğe göre trombosit transfüzyonları gerekli olabilir.

Anemi geliştiren hastalarda kan nakli gerekebilir. Anemi geliştiren hastalarda doz düzenlemeleri ya da tedaviye ara verilmesi de düşünülebilir.

Hemoglobin düzeyi tedavinin başlangıcında 10 g/dL'nin altında olan hastalar, daha yüksek başlangıç hemoglobin düzeyine sahip hastalara kıyasla 8 g/dL'lik bir hemoglobin düzeyi gelişmesi açısından daha yüksek risk taşır (%30,1'e karşı %79,3). Başlangıç hemoglobini 10 g/dL olan hastalar da hematoloji parametreleri ve JAKİZAN ile ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının klinik belirti ve semptomlarına ilişkin daha sık takip önerilmektedir.

Nötropeni (Mutlak Nötrofil Sayımı (MNS) <500/mm^3) genellikle geri dönüşlü olmuştur ve ruksolitinib tedavisine geçici olarak ara verilmesiyle kontrol edilebilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Klinik duruma göre beyaz küre sayısı dahil tam kan sayımı izlemi ve gerektiği takdirde doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Enfeksiyonlar

Ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda ciddi bakteriyel, mikobakteriyel, fungal, viral ve fırsatçı enfeksiyonlar oluşmuştur. Hastalar ciddi enfeksiyon gelişme riski açısından değerlendirilmelidir. Hekimler, JAKİZAN almakta olan hastaları, enfeksiyon belirti ve semptomları açısından dikkatle gözlemlemeli ve gerektiğinde tedaviyi hızla başlatmalıdır. Aktif ciddi enfeksiyonlar giderilene kadar JAKİZAN tedavisi başlanmamalıdır.

Ruksolitinib alan hastalarda tüberküloz bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce hastalar aktif ve inaktif ("latent") tüberküloz açısından yerel gerekliliklere göre değerlendirilmelidir. Bu tıbbi öykü, tüberküloz ile olası önceki temas ve/veya uygun şekilde röntgen, tüberkülin testi ve/veya interferon-gama salıverilme analizi gibi uygun bir taramayı içerebilir. Reçete yazan hekimlere özellikle ağır hasta olan veya immünitesi zayıflamış hastalarda yalancı negatif tüberkülin deri testi bulguları olabileceği hatırlatılmalıdır.

Ruksolitinib alan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerlerinde artış ile ilişkili olsun veya olmasın Hepatit B viral yükünde (HBV-DNA titresi), artışlar bildirilmiştir. JAKİZAN ile tedaviye başlamadan önce HBV taraması yapılması önerilir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar klinik kılavuzlara göre tedavi edilmeli ve izlenmelidir.

Herpes Zoster

Hekimler, herpes zoster işaret ve semptomları hakkında hastaları eğitmeli, mümkün olduğunca kısa sürede tedavi için başvurmalarını tavsiye etmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati

Ruksolitinib tedavisinde progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bildirilmiştir. Hekimler, hastaların fark edemeyebileceği, PML'ye işaret eden semptomlar (örn., kognitif, nörolojik ya da psikiyatrik semptomlar veya belirtiler) konusunda özellikle dikkatli olmalıdır. Hastalar bu yeni ya da ağırlaşan semptomlar ya da belirtiler için takip edilmeli ve bu tip semptomlar/belirtiler meydana gelirse, bir nöroloji uzmanına sevk edilmeli ve PML için uygun tanısal değerlendirmeler düşünülmelidir. PML'den şüphelenilirse, tanı dışlanıncaya kadar ilaç verilmemelidir.

Lipid anormallikleri/yükselmeleri

Ruksolitinib ile tedavi total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid gibi lipid parametrelerindeki artışlarla ilişkilendirilmiştir. Lipid takibi ve klinik kılavuzlara göre dislipidemi tedavisi önerilmektedir.

Majör advers kardiyak olaylar (MAKO)

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artrit hastalarında tofasitinib (bir diğer JAK inhibitörü) ile yapılan geniş randomize aktif kontrollü bir çalışmada tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan daha yüksek bir MAKO oranı gözlenmiştir.

Ruksolitinib alan hastalarda MAKO bildirilmiştir. JAKİZAN ile tedaviye başlamadan veya devam etmeden önce, özellikle 65 yaş ve üzeri hastalarda, sigara içen veya geçmişte uzun süre içmiş hastalarda ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda olmak üzere, hasta için bireysel olarak fayda ve riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tromboz

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artrit hastalarında tofasitinib (bir diğer JAK inhibitörü) ile yapılan geniş randomize aktif kontrollü bir çalışmada, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile doza bağlı olarak derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere daha yüksek oranda venöz tromboembolik olay (VTE) gözlenmiştir.

Ruksolitinib alan hastalarda derin venöz tromboz (DVT) ve pulmoner emboli (PE) olayları bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda ruksolitinib ile tedavi edilen MF ve PV hastalarında, tromboembolik olay oranları ruksolitinib ve kontrol grubundaki hastalarda benzer bulunmuştur.

JAKİZAN ile tedaviye başlamadan veya devam etmeden önce, özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda, hastalar için bireysel olarak faydalar ve riskler göz önünde bulundurulmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 "Majör advers kardiyovasküler olaylar (MAKO)").

Tromboz semptomları olan hastalar derhal değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

İkinci primer maligniteler

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artrit hastalarında tofasitinib (bir diğer JAK inhibitörü) ile yapılan geniş randomize aktif kontrollü bir çalışmada, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile daha yüksek oranda maligniteler, özellikle akciğer kanseri, lenfoma ve melanom dışı cilt kanseri (MDCK) gözlenmiştir.

Ruksolitinib de dahil olmak üzere JAK inhibitörleri alan hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler bildirilmiştir.

Ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda bazal hücreli, skuamöz hücreli ve Merkel hücreli karsinom dahil olmak üzere melanom dışı cilt kanserleri (MDCK'lar) bildirilmiştir. MF ve PV hastalarının çoğu hidroksiüre ile uzun süreli tedavi görmüştür ve tedavi öncesi MDCK veya premalign cilt lezyonları öyküsü vardır. Cilt kanseri riski yüksek olan hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilir.

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda JAKİZAN'ın başlangıç dozu azaltılmalıdır. Hemodiyalize devam eden son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, MF hastaları için başlangıç dozunda trombosit sayıları esas alınmalıdır, ancak PV hastaları için önerilen başlangıç dozu tek doz 10 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2). Sonraki dozlar (MF hastalarında 20 mg'lık tek doz veya 12 saat arayla verilen 10 mg'lık iki doz; PV hastalarında 10 mg'lık tek doz veya 12 saat arayla verilen 5 mg'lık iki doz) sadece hemodiyaliz günlerinde her diyaliz seansından sonra uygulanmalıdır. Güvenlilik ve etkililik dikkatle izlenerek ek doz düzenlemeleri yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan MF ve PV hastalarında JAKİZAN'ın başlangıç dozu yaklaşık %50 azaltılmalıdır. Sonraki doz düzenlemeleri için ilacın güvenliliği ve etkililiği esas alınmalıdır. GvHD ile ilişkili olmayan karaciğer yetmezliği olan GvHD hastalarında, JAKİZAN'ın başlangıç dozu yaklaşık %50 oranında azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Etkileşimler

Eğer JAKİZAN, güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya hem CYP2C9 ve hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibitörleri (örn; flukonazol) ile bir arada uygulanacaksa, doz günde iki kez uygulanmak üzere yaklaşık %50 azaltılmalıdır (monitorizasyon sıklığı için bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.5).

Sitoredüktif tedavilerin JAKİZAN ile eşzamanlı kullanımı yönetilebilir sitopeni ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.2).

Geri çekme etkileri

JAKİZAN'ın kesilmesini veya bırakılmasını takiben, miyelofibrozis semptomları yaklaşık bir haftalık bir periyotta geri dönebilir. Özellikle akut araya giren hastalık varlığında, daha ağır

semptomları olan hastaların ruksolitinib kullanmayı bıraktığı bildirilmiştir. Ruksolitinibin aniden bırakılmasının bu olaylara katkıda bulunup bulunmadığı belirlenmemiştir. Aniden bırakma gerekli olmadıkça, her ne kadar azaltmanın faydası kanıtlanmamış olsa da JAKİZAN dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir.

Yardımcı maddeler:
JAKİZAN laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

JAKİZAN her tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yürütülmüştür.

Ruksolitinib CYP3A4 ve CYP2C9 ile katalizlenen metabolizma ile elimine olur. Böylece bu enzimleri inhibe eden ilaçlar artmış ruksolitinib maruziyetine yol açabilir.

Ruksolitinib dozunun azaltılmasını gerektiren etkileşimler
CYP3A4 inhibitörleri:
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (boceprevir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakinavir, telaprevir, telitromisin, vorikonazol gibi, ancak bunlarla sınırlı olmayan):
Sağlıklı gönüllülerde ruksolitinibin (10 mg'lık tek doz) güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol ile bir arada uygulanması, tek başına ruksolitinib ile karşılaştırıldığında sırasıyla %33 ve %91 daha yüksek ruksolitinib C_{maks} ve EAA değerleri ile sonuçlanmıştır. Eşzamanlı ketokonazol uygulaması ile yarılanma ömrü 3,7 saatten 6 saate uzamıştır.

Ruksolitinib, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile bir arada uygulanırken, ruksolitinibin toplam günlük dozu günde iki kez uygulanmak üzere yaklaşık %50 azaltılmalıdır. Hastalar, sitopeniler açısından yakından izlenmelidir (haftada iki kez) ve doz, güvenlilik ve etkililik esas alınarak titre edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Hem CYP2C9 ve hem de CYP3A4 inhibitörleri:
Sağlıklı gönüllülerde, tek başına ruksolitinib ile karşılaştırıldığında, ruksolitinibin (10 mg'lık tek doz) ikili bir CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü olan flukonazol ile birlikte uygulanması, ruksolitinibin C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla %47 ve %232 daha yüksek çıkmasıyla sonuçlanmıştır.

CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinin inhibitörleri olan tıbbi ürünler (örn., flukonazol) kullanıldığında dozda %50 azaltma düşünülmelidir. Ruksolitinibin günde 200 mg'dan fazla flukonazol dozlarıyla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Enzim indükleyicileri

CYP3A4 indükleyicileri (avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampisin), sarı kantaron (Hypericum perforatum) gibi ancak bunlarla sınırlı olmayan):

Hastalar yakından izlenmeli ve doz güvenlilik ve etkililik temelinde titre edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Potent CYP3A4 indükleyicisi rifampisini (10 gün boyunca günlük 600 mg dozda) takiben 50 mg tek doz olarak ruksolitinib verilen sağlıklı gönüllülerde, ruksolitinib EAA'sı tek başına ruksolitinib uygulamasından sonra olandan %70 daha düşük bulunmuştur. Ruksolitinib aktif metabolitlerinin maruziyeti değişmemiştir. Genel olarak ruksolitinib farmakodinamik aktivitesi benzer olup, CYP3A4 indüksiyonunun farmakodinamik üzerinde minimum etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu E_{maks}'a yakın farmakodinamik etkilerle sonuçlanan yüksek ruksolitinib dozu ile ilgili olabilir. Bir hastada güçlü bir enzim indükleyicisi ile tedavi başlatıldığında ruksolitinib dozunun artırılması gerekebilir.

Dikkate alınması gereken diğer etkileşimler

Hafif veya orta kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri (siprofloksasin, eritromisin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, simetidin gibi ancak bunlarla sınırlı olmayan):

Orta kuvvetli bir CYP3A4 inhibitörü olan eritromisini dört gün süreyle günde iki kez 500 mg dozunda alan sağlıklı gönüllülerde ruksolitinibin 10 mg'lık tek dozunun tek başına kullanımına kıyasla C_{maks} değerinde %8, EAA değerinde %27 artış olmuştur.

JAKİZAN, hafif veya orta kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri (örn, eritromisin) ile bir arada uygulanırken doz ayarlaması gerekmemektedir. Orta kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri ile tedavi başlatılırken hastalar sitopeniler açısından yakından izlenmelidir.

Diğer ilaçlar ile etkileşim

P-glikoprotein ve diğer taşıyıcılarla taşınan bileşikler:

Ruksolitinib bağırsakta meme kanserine direnç proteinini (BCRP) ve P-glikoproteini inhibe edebilir. Bu inhibisyon, debigatran eteksilat, siklosporin, rosuvastatin ve muhtemelen digoksin gibi bu taşıyıcıların substratlarına sistemik maruziyeti artırabilir. Etkilenen madde için terapötik ilaç takibi veya klinik takip tavsiye edilir.

Bağırsakta meme kanserine direnç proteini ve P-gp için potansiyel inhibisyon, uygulamalar arasındaki süre mümkün olduğunca uzun tutularak en aza indirilebilir.

Sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen bir çalışma ruksolitinibin oral CYP3A4 substratı midazolamın metabolizmasını inhibe etmediğini göstermiştir. Bu nedenle, ruksolitinib ile kombine edilen CYP3A4 substratlarının maruziyetinde herhangi bir artış beklenmemektedir. Sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen başka bir çalışma ruksolitinibin etinil estradiol ve levonorgestrel içeren bir oral kontraseptifin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. Dolayısıyla, eşzamanlı ruksolitinib uygulanmasıyla bu kombinasyonun kontraseptif etkililiğinin olumsuz yönde etkilenmesi beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, JAKİZAN ile tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

JAKİZAN ile tedavi sırasında gebelik oluşursa, hasta bazında fayda-risk değerlendirmeleri yapılmalı ve fetüs üzerine potansiyel riskler ile ilgili olarak hasta bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda ruksolitinib ile yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ruksolitinibin embriyotoksik ve fetotoksik olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenisite gözlenmemiştir. Bununla birlikte, maruz kalma marjları en yüksek klinik doza kıyasla düşüktür ve dolayısıyla sonuçların insanlarla ilişkisi sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. JAKİZAN gebelikte kontrendikedir. Gebelik süresince JAKİZAN kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Emzirme esnasında JAKİZAN kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3), bu nedenle tedavi başladığında emzirmeye ara verilmelidir. Ruksolitinib ve/veya metabolitlerinin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez. Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik/toksikolojik veriler ruksolitinib ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Ruksolitinibin fertilite üzerindeki etkisine dair insanda veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında, fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
JAKİZAN' ın sedatif etkisi yoktur, ya da göz ardı edilebilecek kadar azdır. Bununla birlikte, JAKİZAN aldıktan sonra baş dönmesi yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Miyelofibrozis
Ek sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları trombositopeni ve anemidir.

Hematolojik advers reaksiyonlar (tüm Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri [CTCAE] dereceleri) anemi (%83,8), trombositopeni (%80,5) ve nötropeniyi (%20,8) içermektedir.

Anemi, trombositopeni ve nötropeniyi doz ilişkili yan etkilerdir.

Hematolojik olmayan en sık üç advers reaksiyon morarma (%33,3), diğer kanamalar (burun kanaması, prosedür sonrası kanama ve hematüri dahil) (%24,3) ve baş dönmesidir (%21,9). Hematolojik olmayan en sık üç laboratuvar anomalisi alanin transaminaz (%40,7), yüksek aspartat aminotransferaz (%31,5) ve hipertrigliseridemidir (%25,2). Faz 3 MF klinik çalışmalarda CTCAE derece 3 veya 4 hipertrigliseridemi veya aspartat aminotransferaz yükselmesi ya da CTCAE derece 4 alanin aminotransferaz yükselmesi veya hiperkolesterolemi gözlenmemiştir.

Nedensellikten bağımsız olarak advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi hastaların %30'unda görülmüştür.

Polisitemi vera
En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları anemi ve alanin aminotransferaz artışı olmuştur.

Hematolojik advers reaksiyonlar (herhangi bir CTCAE derecesi) anemi (%61,8) ve trombositopeni (%25) ve nötropeniyi (%5,3) içermektedir. CTCAE derecesi 3 ve 4 anemi ve trombositopeni sırasıyla %2,9 ve %2,6 oranında bildirilmiştir.

Hematolojik olmayan en sık üç advers reaksiyon kilo artışı (%20,3), baş dönmesi (%19,4) ve baş ağrısı (%17,9) olmuştur.

Advers reaksiyonlar olarak tanımlanan en sık görülen üç hematoloji dışı laboratuvar anormalliği (herhangi bir CTCAE derecesi) alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme (%45,3), aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme (%42,6) ve hiperkolesterolemi (%34,7) olmuştur. CTCAE derece 4 alanin aminotransferaz yükselmesi veya hiperkolesterolemi gözlenmemiş ve bir adet CTCAE derece 4 artmış aspartat aminotransferaz gözlenmiştir.

Hastaların %19,4'ünde nedensellikten bağımsız olarak advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kesilmesi gözlenmiştir.

Akut GvHD
En sık bildirilen genel advers ilaç reaksiyonları trombositopeni, anemi ve nötropenidir.

Advers ilaç reaksiyonları olarak tanımlanan hematolojik laboratuvar anormallikleri trombositopeni (%85,2), anemi (%75) ve nötropeniyi (%65,1) içermiştir. Hastaların %47,7'sinde derece 3 anemi rapor edilmiştir (CTCAE v4.03'e göre derece 4 uygulanamaz). Hastaların sırasıyla %31,3 ve %47,7'sinde derece 3 ve 4 trombositopeni bildirilmiştir.

En sık görülen hematolojik olmayan advers ilaç reaksiyonları sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu (%32,3), sepsis (%25,4) ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır (%17,9).

Advers ilaç reaksiyonları olarak tanımlanan en sık görülen hematolojik olmayan laboratuvar anormallikleri, alanin aminotransferaz artışı (%54,9), aspartat aminotransferaz artışı (%52,3) ve hiperkolesterolemi (%49,2) olmuştur. Çoğunluğu derece 1 ve 2'dir.

Nedenselliğe bakılmaksızın advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi hastaların %29,4'ünde gözlemlenmiştir.

Kronik GvHD
En sık bildirilen genel advers ilaç reaksiyonları anemi, hiperkolesterolemi ve aspartat aminotransferaz artışıdır.
Advers ilaç reaksiyonları olarak tanımlanan hematolojik laboratuvar anormallikleri anemi (%68,6), trombositopeni (%34,4) ve nötropeniyi (%36,2) içermiştir. Derece 3 anemi hastaların %14,8'inde rapor edilmiştir (CTCAE v4.03'e göre derece 4 uygulanamaz). Hastaların sırasıyla %9,5 ve %6,7'sinde derece 3 ve 4 nötropeni bildirilmiştir.

Hematolojik olmayan en sık görülen üç advers ilaç reaksiyonu hipertansiyon (%15), baş ağrısı (%10,2) ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır (%9,3).

Advers ilaç reaksiyonları olarak tanımlanan en sık görülen hematolojik olmayan laboratuvar anormallikleri hiperkolesterolemi (%52,3), aspartat aminotransferaz artışı (%52,2) ve alanin aminotransferaz artışıdır (%43,1). Çoğunluğu derece 1 ve 2'dir.

Nedenselliğe bakılmaksızın advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi hastaların %18,1'inde gözlemlenmiştir.

Klinik çalışmalardan bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının tablo halinde listesi
MF hastalarında güvenlilik, başlangıçta ruksolitinibe (n=301) randomize edilen ve kontrol tedavilerinden çapraz geçişten sonra ruksolitinib alan hastalardan (n=156) elde edilen verileri içeren iki faz 3 çalışmadan (COMFORT-I ve COMFORT-II) elde edilen uzun vadeli takip

verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. MF hastaları için advers ilaç reaksiyonu sıklık kategorilerinin dayandığı medyan maruziyet 30,5 aydır (aralık 0,3 ila 68,1 ay).

PV hastalarında güvenlilik, başlangıçta ruksolitinibe (n=184) randomize edilmiş hastalardan ve kontrol tedavilerinden çapraz geçişten sonra ruksolitinib alan hastalardan elde edilen verileri içeren iki faz 3 çalışmadan (RESPONSE, RESPONSE 2) uzun vadeli takip verileri kullanılarak değerlendirilmiştir (n=156). PV hastaları için ADR sıklık kategorilerinin dayandığı ortanca maruziyet 41,7 aydır (aralık 0,03 ila 59,7 ay).

Ruksolitinibin akut GvHD hastalarında güvenliliği, faz 3 REACH2 çalışmasında değerlendirilmiş olup bu değerlendirme de başlangıçta ruksolitinibe randomize edilen hastalardan (n=152) ve mevcut en iyi tedaviden geçiş yaptıktan sonra ruksolitinib alan hastalardan (n=49) elde edilen verileri içermiştir. Advers ilaç reaksiyonu sıklık kategorilerinin dayandığı medyan maruziyet 8,9 haftadır (aralık 0,3 ila 66,1 hafta).

Ruksolitinibin kronik GvHD hastalarında güvenliliği, faz 3 REACH3 çalışmasında değerlendirilmiş olup bu değerlendirme de başlangıçta ruksolitinibe randomize edilen hastalardan (n=165) ve mevcut en iyi tedaviden geçiş yaptıktan sonra ruksolitinib alan hastalardan (n=61) elde edilen verileri içermiştir. Advers ilaç reaksiyonu sıklık kategorilerinin dayandığı medyan maruziyet 41,4 haftadır (aralık 0,7 ila 127,3 hafta).

Klinik çalışma programında advers ilaç reaksiyonlarının şiddeti, derece 1=hafif, derece 2=orta, derece 3=şiddetli, derece 4=hayatı tehdit eden veya sakat bırakan, derece 5=ölüm olarak tanımlanan CTCAE'ye dayalı olarak değerlendirilmiştir.

MF ve PV'de (Tablo 4) ve akut ve kronik GvHD'deki (Tablo 5) klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Klinik çalışmalar programında advers ilaç reaksiyonlarının şiddeti, CTCAE esas alınarak değerlendirilmiştir: derece 1= hafif, derece 2= orta, derece 3= şiddetli ve derece 4= yaşamı tehdit edici ya da maluliyete neden olan, derece 5= ölüm
Her bir organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmakta, en sık reaksiyonlar ilk sırada gösterilmektedir. Ayrıca, her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme göredir (CIOMS III): çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 4 MF ve PV'deki faz 3 çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık kategorisi

Advers ilaç reaksiyonu	**MF hastaları için sıklık kategorisi**	**PV hastaları için sıklık kategorisi**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
İdrar yolu enfeksiyonları[d]	Çok yaygın	Çok yaygın
Herpes zoster[d]	Çok yaygın	Çok yaygın
Pnömoni	Çok yaygın	Yaygın

Sepsis	Yaygın	Yaygın olmayan
Tüberküloz	Yaygın olmayan	Bilinmiyor[e]
HBV reaktivasyonu	Bilinmiyor[e]	Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları[a,d]		
Anemi[a]		
CTCAE[c] derece 4 (<6,5 g/dL)	Çok yaygın	Yaygın olmayan
CTCAE[c] derece 3 (<8 – 6,5 g/dL)	Çok yaygın	Yaygın
Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Trombositopeni[a]		
CTCAE[c] derece 4 (<25.000/mm^3)	Yaygın	Yaygın olmayan
CTCAE[c] derece 3 (50.000 – 25.000/mm^3)	Çok yaygın	Yaygın
Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Nötropeni[a]		
CTCAE[c] derece 4 (<500/mm^3)	Yaygın	Yaygın olmayan
CTCAE[c] derece 3 (<1.000 – 500/mm^3)	Yaygın	Yaygın olmayan
Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Yaygın
Pansitopeni[a,b]	Yaygın	Yaygın
Kanama (intrakraniyal ve gastrointestinal kanama, morarma ve diğer kanamamalar dahil herhangi bir kanama)	Çok yaygın	Çok yaygın
Morarma	Çok yaygın	Çok yaygın
Gastrointestinal kanama	Çok yaygın	Yaygın
İntrakraniyal kanama	Yaygın	Yaygın olmayan
Diğer kanama (burun kanaması, prosedür sonrası kanama, hemoraji ve hematüri dahil)	Çok yaygın	Çok yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Hiperkolesterolemi[a] Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipertrigliseridemi[a] Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Kilo artışı	Çok yaygın	Çok yaygın
Sinir sistemi hastalıkları		
Sersemlik hali	Çok yaygın	Çok yaygın
Baş ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın
Gastrointestinal hastalıklar		
Yüksek lipaz seviyesi Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Konstipasyon	Çok yaygın	Çok yaygın
Flatulans	Yaygın	Yaygın
Hepato-biliyer hastalıklar		

Alanin aminotransferaz yükselmesi[a]		
CTCAE[c] derece 3 (>5x – 20 x ULN)	Yaygın	Yaygın
Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Aspartat aminotransferaz yükselmesi[a]		
Herhangi bir CTCAE[c] derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Vasküler hastalıklar		
Hipertansiyon	Çok yaygın	Çok yaygın

[a] Sıklık, başlangıca kıyasla yeni veya kötüleşen laboratuvar anormalliklerini temel alır.
[b] Pansitopeni, aynı laboratuvar değerlendirmesinde eşzamanlı olarak hemoglobin düzeyi <100 g/L, trombosit sayısı $<100x10^9$/L ve nötrofil sayısı $<1,5x10^9$/L (veya nötrofil sayısı eksikse, derece 2 düşük beyaz kan hücresi sayısı) olarak tanımlanır.
[c] CTCAE Sürüm 3.0; derece 1 = hafif, derece 2 = orta, derece 3 = şiddetli, derece 4 = hayati tehlike oluşturan
[d] Bu advers reaksiyonlar metinde açıklanmaktadır.
[e] Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonlar

Tedavi kesildikten sonra MF hastalarında yorgunluk, kemik ağrısı, yüksek ateş, prurit, gece terlemeleri, semptomatik splenomegali ve kilo kaybı gibi MF semptomlarında dönüş olabilir. Klinik çalışmalarda MF semptomları için toplam semptom skoru, doz uygulaması kesildikten sonraki 7 gün içinde aşamalı olarak başlangıç değerlerine dönmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 5 GvHD'deki faz 3 çalışmalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık kategorisi

	Akut GvHD (REACH2)	**Kronik GvHD (REACH3)**
Advers ilaç reaksiyonu	**Sıklık kategorisi**	**Sıklık kategorisi**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
CMV enfeksiyonları	Çok yaygın	Yaygın
CTCAE[3] derece ≥ 3	Çok yaygın	Yaygın
Sepsis	Çok yaygın	-
CTCAE derece ≥ 3	Çok yaygın	-
İdrar yolu enfeksiyonları	Çok yaygın	Yaygın
CTCAE derece ≥ 3	Yaygın	Yaygın
BK virüsü enfeksiyonları	-	Yaygın
CTCAE derece ≥ 3	-	Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Trombositopeni[1]	Çok yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece 3	Çok yaygın	Yaygın
CTCAE derece 4	Çok yaygın	Çok yaygın
Anemi[1]	Çok yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece 3	Çok yaygın	Çok yaygın
Nötropeni[1]	Çok yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece 3	Çok yaygın	Yaygın
CTCAE derece 4	Çok yaygın	Yaygın
Pansitopeni[1,2]	Çok yaygın	-
Metabolizma ve beslenme		

hastalıkları		
Hiperkolesterolemi[1]	Çok yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece 3	Yaygın	Yaygın
CTCAE derece 4	Yaygın	Yaygın olmayan
Kilo alma	-	Yaygın
CTCAE derece ≥3	-	Uygulanamaz[5]
Sinir sistemi hastalıkları		
Baş ağrısı	Yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece ≥3	Yaygın olmayan	Yaygın
Vasküler hastalıklar		
Hipertansiyon	Çok yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece ≥3	Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar		
Lipaz artışı[1]	-	Çok yaygın
CTCAE derece 3	-	Yaygın
CTCAE derece 4	-	Yaygın olmayan
Amilaz artışı[1]	-	Çok yaygın
CTCAE derece 3	-	Yaygın
CTCAE derece 4	-	Yaygın
Bulantı	Çok yaygın	-
CTCAE derece ≥3	Yaygın olmayan	-
Kabızlık	-	Yaygın
CTCAE derece >3	-	Uygulanamaz[5]
Hepato-biliyer hastalıklar		
Alanin aminotransferaz artışı[1]	Çok yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece 3	Çok yaygın	Yaygın
CTCAE derece 4	Yaygın	Yaygın olmayan
Aspartat aminotransferaz artışı[1]	Çok yaygın	Çok yaygın
CTCAE derece 3	Yaygın	Yaygın
CTCAE derece 4	Uygulanamaz[5]	Yaygın olmayan
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları		
Kan kreatin fosfokinaz artışı[11]	-	Çok yaygın
CTCAE derece 3	-	Yaygın
CTCAE derece 4	-	Yaygın
Renal ve üriner hastalıklar		
Kan kreatinin artışı[1]	-	Çok yaygın
CTCAE derece 3	-	Yaygın
CTCAE derece 4	-	Uygulanamaz[5]

[1] Sıklık, başlangıca kıyasla yeni veya kötüleşen laboratuvar anormalliklerini temel alır.
[2] Pansitopeni, aynı laboratuvar değerlendirmesinde eşzamanlı olarak hemoglobin düzeyi <100 g/L, trombosit sayısı <100x10^9/L ve nötrofil sayısı <1,5x10^9/L (veya nötrofil sayısı eksikse, derece 2 düşük beyaz kan hücresi sayısı) olarak tanımlanır.
[3] CTCAE Sürüm 4.03.
[4] Derece ≥3 sepsis, 20 (%10) adet derece 5 olay içerir.
[5] Uygulanamaz: vaka bildirilmemiştir.

Seçilen advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Anemi

MF'teki faz 3 klinik çalışmalarda, ilk CTCAE derece 2 veya daha yüksek dereceli aneminin başlamasına kadar geçen medyan süre 1,5 ay olmuştur. Bir hasta (%0,3) anemi nedeniyle tedaviden ayrılmıştır.

Ruksolitinib alan hastalarda ortalama hemoglobin düşüşleri, tedavinin 8 ila 12 haftasından sonra başlangıcın yaklaşık 10 g/L altında en düşük değerlere ulaşmıştır ve ardından aşamalı olarak düzelerek, başlangıcın yaklaşık 5 g/L altında yeni bir kararlı duruma ulaşmıştır. Hastalarda bu patern, tedavi sırasında transfüzyon almış olup olmamalarından bağımsız bir şekilde gözlenmiştir.

Randomize, plasebo kontrollü çalışmada (COMFORT-I), ruksolitinib tedavisindeki hastaların %60,6'sı ve plasebo uygulanan hastaların %37,7'si randomize tedavi sırasında eritrosit transfüzyonu almıştır. COMFORT-II çalışmasında eritrosit transfüzyonu oranı ruksolitinib kolunda %53,4 iken en iyi mevcut tedavi (BAT) kolunda %41,1 olmuştur.

Pivot çalışmaların randomize periyodunda anemi, PV hastalarında MF hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük sıklıkta görülmüştür (%40,8 karşısında %82,4). PV popülasyonunda, CTCAE derecesi 3 ve 4 olaylar %2,7 oranında bildirilirken MF hastalarında sıklık %42,56 olmuştur.

Faz 3 akut ve kronik GvHD çalışmalarında, hastaların sırasıyla %47,7'sinde ve %14,8'inde CTCAE derece 3 anemi bildirilmiştir.

Trombositopeni

MF'teki faz 3 klinik çalışmalarda, derece 3 veya 4 trombositopeni gelişen hastalarda, trombositopeninin başlangıcına kadar geçen medyan süre 8 hafta olmuştur. Trombositopeni genellikle dozun azaltılması ya da ara verilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur. 50.000/mm^3 üzerindeki trombosit sayılarına dönüş için medyan süre 14 gün olmuştur. Randomize periyod boyunca trombosit transfüzyonları, ruksolitinib alan hastaların %4,7'sine ve kontrol rejimleri alan hastaların %4'üne uygulanmıştır. Ruksolitinib tedavisindeki hastaların %0,7'si ve kontrol rejimleri alan hastaların %0,9'u trombositopeni nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Çalışmaların randomize periyodu boyunca ruksolitinibe başlamadan önce trombosit sayısı 100.000/mm^3 ila 200.000/mm^3 olan hastalarda derece 3 ya da 4 trombositopeni sıklığı, trombosit sayısı >200.000/mm^3 olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmuştur (%64,2 karşısında %38,5).

Pivot çalışmaların randomize periyodunda, trombositopeni yaşayan hastaların oranı MF (%69,8) hastaları ile karşılaştırıldığında PV (%16,8) hastalarında daha düşük olmuştur. Şiddetli (CTCAE derecesi 3 ve 4) trombositopeni sıklığı PV hastalarında (%2,7), MF hastalarına (%11,6) kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Faz 3 akut GvHD çalışmasında, hastaların sırasıyla %31,3 ve %47,7'sinde derece 3 ve 4 trombositopeni gözlemlenmiştir. Faz 3 kronik GvHD çalışmasında, derece 3 ve 4 trombositopeni, akut GvHD'dekine kıyasla daha düşük olmuştur (%5,9 ve %10,7).

Nötropeni
MF'teki faz 3 klinik çalışmalarda, derece 3 veya 4 nötropeni geliştiren hastalarda, nötropenin başlangıcına kadar geçen medyan süre 12 hafta olmuştur. Nötropeni nedeniyle doz uygulamalarına ara verilmesi ya da dozun azaltılması, hastaların %1'inde söz konusu olmuştur ve hastaların %0,3'ü nötropeni nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.

PV hastalarında yapılan faz 3 çalışmalarının randomize periyodunda, nötropeni referans tedavilerde %7'ye kıyasla ruksolitinibe maruz kalan hastaların %1,6'sında bildirilmiştir. Ruksolitinib kolunda bir hastada CTCAE derece 4 nötropeni gelişmiştir. Ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takibi, CTCAE derece 4 nötropeni bildiren 2 hasta göstermiştir.

Faz 3 akut GvHD çalışmasında, hastaların sırasıyla %17,9'unda ve %20,6'sında derece 3 ve 4 nötropeni gözlemlenmiştir. Faz 3 kronik GvHD çalışmasında derece 3 ve 4 nötropeni, akut GvHD'dekine kıyasla daha düşük bulunmuştur (%9,5 ve %6,7).

Kanama
Faz 3 pivotal çalışmalarda MF kanama olayları (intrakranial ve gastrointestinal, morarma ve diğer kanama olayları dahil) ruksolitinibe maruz kalan hastaların %32,6'sı ve referans tedavileri (plasebo veya en iyi mevcut tedavi) kullananların %23,2'sinde bildirilmiştir. Derece 3-4 olayların sıklığı ruksolitinib veya referans tedavilerle tedavi edilen hastalar için benzerdir (%3,1'e karşı %4,7). Tedavi sırasında kanama olayları görülen hastaların çoğu morarma bildirmiştir (%65,3). Morarma olayları referans tedavilere kıyasla ruksolitinib kullanan hastalarda daha sık bildirilmiştir (%11,6'ya karşı %21,3). İntrakranial kanama ruksolitinibe maruz kalan hastaların %1'inde ve referans tedavilere maruz kalanların %0,9'unda bildirilmiştir. Gastrointestinal kanama referans tedavilere maruz kalanların %3,1'ine kıyasla ruksolitinibe maruz kalan hastaların %5'inde bildirilmiştir. Diğer kanama olayları (burun kanaması, prosedür sonrası hemoraji ve hematüri gibi olaylar dahil) ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların %13,3 ve referans tedavilerle tedavi edilenlerin %10,3'ünde bildirilmiştir.

MF'de faz 3 klinik çalışmaların uzun süreli takibi sırasında, kanama olaylarının kümülatif sıklığı, takip süresindeki artışla orantılı olarak artmıştır. Morarma olayları en sık bildirilen kanama olayları olmuştur (%33,3). İntrakraniyal ve gastrointestinal kanama olayları sırasıyla hastaların %1,3 ve %10,1'inde bildirilmiştir.

PV hastalarındaki faz 3 çalışmaların karşılaştırmalı periyodunda kanama olayları (intrakranial ve gastrointestinal kanama, morarma ve diğer kanama olaylarını içerir) ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların %16,8'inde, RESPONSE çalışmasında en iyi mevcut tedavi alan hastaların %15,3'ünde ve RESPONSE 2 çalışmasında en iyi mevcut tedavi alan hastaların %12'sinde bildirilmiştir. Morarma, ruksolitinib ile tedavi edilen

hastaların %10,3'ünde, RESPONSE çalışmasında en iyi mevcut tedavi alan hastaların %8,1'inde ve RESPONSE 2 çalışmasında en iyi mevcut tedavi alan hastaların %2,7'sinde bildirilmiştir. Ruksolitinib uygulanan hastalarda herhangi bir intrakranial kanama ya da gastrointestinal hemoraji olayı bildirilmemiştir. Ruksolitinib ile tedavi edilen bir hasta bir adet derece 3 kanama olayı yaşamıştır (prosedür sonrası kanama); hiçbir derece 4 kanama bildirilmemiştir. Diğer kanama olayları (burun kanaması, prosedür sonrası hemoraji, dişeti kanaması dahil), ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların %8,7'sinde, RESPONSE çalışmasında en iyi mevcut tedavi alan hastaların %6,3'ünde ve RESPONSE 2 çalışmasında en iyi mevcut tedavi alan hastaların %6,7'sinde bildirilmiştir.

PV'deki Faz-3 çalışmalarının uzun süreli takibi sırasında, kanama olaylarının kümülatif sıklığı takip süresindeki artışla orantılı olarak artmıştır. Morarma olayları, en çok sık bildirilen kanama olaylarıdır (%17,4). Kafa içi ve gastrointestinal kanama olayları sırasıyla hastaların %0,3 ve %3,5'inde rapor edilmiştir.

Faz 3 akut GvHD çalışmasının karşılaştırmalı döneminde, ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarındaki hastaların sırasıyla %25 ve %22'sinde kanama olayları rapor edilmiştir. Kanama olaylarının alt grupları genellikle tedavi kolları arasında benzer olmuştur: morarma olayları (ruksolitinibte %5,9'a karşı mevcut en iyi tedavi kolunda %6,7), gastrointestinal olaylar (%9,2'ye karşı %6,7) ve diğer kanama olayları (%13,2'ye karşı %10,7). İntrakraniyal kanama olayları mevcut en iyi tedavi kolundaki hastaların %0,7'sinde rapor edilirken ve ruksolitinib kolunda hiçbir hastada rapor edilmemiştir.

Faz 3 kronik GvHD çalışmasının karşılaştırmalı döneminde, ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarındaki hastaların sırasıyla %11,5 ve %14,6'sında kanama olayları rapor edilmiştir. Kanama olaylarının alt grupları genellikle tedavi kolları arasında benzer olmuştur: morarma olayları (ruksolitinibde %4,2'ye karşı mevcut en iyi tedavi kolunda %2,5), gastrointestinal olaylar (%1,2'ye karşı %3,2) ve diğer kanama olayları (%6,7'ye karşı %10,1). Her iki tedavi kolunda da intrakraniyal kanama olayı bildirilmemiştir.

Enfeksiyonlar

Faz 3 pivotal çalışmalarda hastaların %1'inde derece 3 veya 4 idrar yolu enfeksiyonu, %4,3'ünde herpes zoster ve %1'inde tüberküloz bildirilmiştir. Faz 3 klinik çalışmalarda sepsis hastaların %3'ünde bildirilmiştir. Ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takibi, zaman içinde sepsis oranında artış yönünde bir eğilim olmadığını göstermiştir.

PV hastalarında yapılan faz 3 çalışmalarının randomize periyodunda, bir (%0,5) CTCAE derece 3 idrar yolu enfeksiyonu bildirilmiş, herhangi bir derece 4 idrar yolu enfeksiyonu bildirilmemiştir. Herpes zoster oranı PV (%4,3) hastaları ile MF (%4) hastaları arasında benzer olmuştur. PV hastaları arasında CTCAE derece 3 post-herpetik nevralji ile ilgili bir rapor söz konusu olmuştur. Referans tedavilerde hastaların %1,6'sına kıyasla ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde pnömoni bildirilmiştir. Ruksolitinib kolundaki hiçbir hasta sepsis veya tüberküloz bildirmemiştir.

PV'de faz 3 çalışmalarının uzun süreli takibi sırasında sıklıkla bildirilen enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonları (%11,8), herpes zoster (%14,7) ve pnömoni (%7,1) olmuştur. Hastaların %0,6'sında sepsis bildirilmiştir. Uzun süreli takipte hiçbir hasta tüberküloz bildirmemiştir.

Faz 3 akut GvHD çalışmasında, karşılaştırmalı dönemde, mevcut en iyi tedavi kolundaki hastaların %10,7'sine (derece ≥3, %6) kıyasla ruksolitinib kolundaki hastaların %9,9'unda (derece ≥3, %3,3) idrar yolu enfeksiyonları bildirilmiştir. Mevcut en iyi tedavi kolunda %24 (derece ≥3, %10) ile karşılaştırıldığında, ruksolitinib kolundaki hastaların %28,3'ünde (derece ≥3, %9,3) CMV enfeksiyonları bildirilmiştir. Mevcut en iyi tedavi kolundaki hastaların %8,7'sine (derece ≥3, %6) kıyasla ruksolitinib kolundaki hastaların %12,5'inde (derece ≥3, %11,1) sepsis olayları bildirilmiştir. BK virüsü enfeksiyonu sadece ruksolitinib kolunda, bir derece 3 olayı olan 3 hastada rapor edilmiştir. Ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takipleri sırasında, hastaların %17,9'unda (derece ≥3, %6,5) idrar yolu enfeksiyonları ve hastaların %32,3'ünde (derece ≥3, %11,4) CMV enfeksiyonları bildirilmiştir. Organ tutulumlu CMV enfeksiyonu çok az hastada görülmüştür; Sırasıyla dört, iki ve bir hastada CMV koliti, CMV enteriti ve herhangi bir derecedeki CMV gastrointestinal enfeksiyonu bildirilmiştir. Herhangi bir derecedeki septik şok dahil sepsis olayları hastaların %25,4'ünde (derece ≥3, %21,9) rapor edilmiştir.

Faz 3 kronik GvHD çalışmasında, karşılaştırmalı dönemde, ruksolitinib kolundaki hastaların %8,5'inde (derece ≥3, %1,2) idrar yolu enfeksiyonları rapor edilirken, bu oran mevcut en iyi tedavi kolunda %6,3'tür (derece ≥3, %1,3). BK virüsü enfeksiyonu mevcut en iyi tedavi kolunda %1,3'e kıyasla ruksolitinib kolundaki hastaların %5,5'inde (derece ≥3, %0,6) bildirilmiştir. CMV enfeksiyonları ruksolitinib kolundaki hastaların %9,1'inde (derece ≥3, %1,8), BAT kolundaki hastaların ise %10,8'inde (derece ≥3, %1,9) bildirilmiştir. Mevcut en iyi tedavi kolundaki hastaların %6,3'üne (derece ≥3, %5,7) kıyasla ruksolitinib kolundaki hastaların %2,4'ünde (derece ≥3, %2,4) sepsis olayları bildirilmiştir. Ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takipleri sırasında, hastaların sırasıyla %9,3'ünde (derece ≥3, %1,3) ve %4,9'unda (derece ≥3, %0,4) idrar yolu enfeksiyonları ve BK virüsü enfeksiyonları bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %8,8'inde (derece ≥3, %1,3) ve %3,5'inde (derece ≥3, %3,5) CMV enfeksiyonları ve sepsis olayları bildirilmiştir.

Lipaz yükselmesi

RESPONSE çalışmasının randomize periyodunda, lipaz değerlerinde kötüleşme, kontrol koluna kıyasla ruksolitinib kolunda daha yüksek olup bunun ana nedeni 1. derece yükselmeler arasındaki farklar olmuştur (%18,2'ye karşı %8,1). Derece ≥2 yükselmeler tedavi kolları arasında benzer bulunmuştur. RESPONSE 2'de, sıklıklar ruksolitinib ve kontrol kolu arasında karşılaştırılabilir olmuştur (%10,8'e karşı %8). Faz 3 PV çalışmalarının uzun süreli takibi sırasında hastaların %7,4 ve %0,9'u derece 3 ve derece 4 lipaz değerlerinde yükselme bildirmiştir. Bu hastalarda yüksek lipaz değerleri ile eşzamanlı pankreatit belirti ve semptomları bildirilmemiştir.

MF'de yapılan faz 3 çalışmalarda, COMFORT-I ve COMFORT-II çalışmalarında kontrol kollarında sırasıyla %16,6 ve %14 ile karşılaştırıldığında ruksolitinib kollarındaki hastaların %18,7 ve %19,3'ünde yüksek lipaz değerleri bildirilmiştir. Lipaz değerleri yükselmiş hastalarda, eş zamanlı pankreatit belirti ve semptomları bildirilmemiştir.

Faz 3 akut GvHD çalışmasının karşılaştırmalı döneminde, mevcut en iyi tedavi kolundaki hastaların %12,5'ine kıyasla ruksolitinib kolundaki hastaların %19,7'sinde yeni veya kötüleşmiş lipaz değerleri rapor edilmiştir; karşılık gelen derece 3 (%3,1'e karşı %5,1) ve derece 4 (%0'a karşı %0,8) artışlar benzerdir. Ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takipleri sırasında, hastaların %32,2'sinde artmış lipaz değerleri bildirilmiştir. Derece 3 ve 4, hastaların sırasıyla %8,7 ve %2,2'sinde bildirilmiştir.

Faz 3 kronik GvHD çalışmasının karşılaştırmalı döneminde, mevcut en iyi tedavi kolundaki hastaların %23,5'ine kıyasla ruksolitinib kolundaki hastaların %32,1'inde yeni veya kötüleşmiş lipaz değerleri rapor edilmiştir; karşılık gelen derece 3 (%10,6'ya karşı %6,2) ve derece 4 (%0,6'ya karşı %0) artışlar benzerdir. Ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takipleri sırasında, hastaların %35,9'unda lipaz değerlerinde artış bildirilmiştir. Derece 3 ve 4, hastaların sırasıyla %9,5 ve %0,4'ünde gözlemlenmiştir.

Artmış sistolik kan basıncı
Faz 3 pivotal klinik çalışmalarda, en az bir vizitte kontrol ile tedavi edilen hastaların %19,5'ine kıyasla hastaların %31,5'inde sistolik kan basıncında başlangıca göre 20 mmHg veya daha fazla bir artış kaydedilmiştir. COMFORT-I çalışmasında, sistolik kan basıncında başlangıca göre ortalama artış ruksolitinib ile 0-2 mmHg iken, plasebo kolunda 2-5 mmHg azalma görülmüştür. COMFORT-II çalışmasında, ortalama değerler ruksolitinib ile tedavi edilen ve kontrol ile tedavi edilen hastalar arasında küçük bir fark göstermiştir.

PV hastalarındaki pivot çalışmaların randomize periyodunda, ortalama sistolik kan basıncı ruksolitinib kolunda 0,65 mmHg yükselirken BAT kolunda 2 mmHg düşüş olmuştur.

Pediyatrik hastalar
GvHD'li 12 ila <18 yaşları arasındaki toplam 20 hasta güvenlilik açısından analiz edilmiştir: REACH2 çalışmasında 9 hasta (ruksolitinib kolunda 5 ve mevcut en iyi tedavi kolunda 4) ve REACH3 çalışmasında 11 hasta (ruksolitinib kolunda 4 ve mevcut en iyi tedavi kolunda 7 hasta). Adölesanlarda ve yetişkinlerde gözlemlenen benzer maruziyete dayanarak, günde iki kez 10 mg dozunda önerilen ruksolitinibin güvenliliği, sıklık ve şiddet açısından benzerdir.

Geriyatrik popülasyon
65 yaş üstü olup ruksolitinib ile tedavi edilen, REACH2 çalışmasında toplam 29 hasta ve REACH3'te 25 hasta güvenlilik açısından analiz edilmiştir. Genel olarak, yeni güvenlilik endişeleri tanımlanmamıştır ve 65 yaş üstü hastalardaki güvenlilik profili genellikle 18-65 yaşındaki hastalarınkiyle uyumludur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 0008; faks: 0 312 218 3599)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
JAKİZAN ile doz aşımları için bilinen bir antidot bulunmamaktadır. 200 mg'a kadar tek dozlar, kabul edilebilir akut tolerabilite ile verilmiştir. Önerilenden daha yüksek tekrarlı dozlar lökopeni, anemi ve trombositopeni dahil artmış miyelosüpresyon ile ilişkilendirilmiştir. Uygun destekleyici tedavi verilmelidir.

Hemodiyalizin ruksolitinibin eliminasyonunu artırması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar, Protein kinaz inhibitörleri, Janus-İlişkili Kinaz inhibitörü
ATC Kodu: L01EJ01

Etki mekanizması
Ruksolitinib, Janus İlişkili Kinazlar (JAKs) JAK1 ve JAK2'nin selektif bir inhibitörüdür (IC_{50} değerleri JAK1 ve JAK2 enzimleri için sırasıyla 3,3 nM ve 2,8 nM). Bunlar, hematopoez ve immün fonksiyon açısından önemli olan bir dizi sitokininin ve büyüme faktörünün sinyallemesine aracılık ederler.

MF ve PV, disregüle JAK1 ve JAK2 sinyallemesi ile ilişkili olduğu bilinen miyeloproliferatif bir neoplazmadır (MPN). Bu disregülasyonun temelinde, JAK-STAT yolağını aktive eden dolaşımdaki sitokinlerin artmış düzeyinin, JAK2V617F gibi fonksiyon kazandırıcı mutasyonların ve negatif regülatör mekanizmaların etkisizleşmesinin yattığına inanılmaktadır. MF hastaları JAK2V617F mutasyon durumu fark etmeksizin disregüle JAK sinyallemesi gösterirler. PV hastalarının >%95'inde JAK2'de (V617F veya ekson 12) aktive edici mutasyonlar bulunmuştur.

Ruksolitinib, JAK-STAT sinyallemesini ve hematolojik malignitelerin sitokine bağımlı hücre modellerinde hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca JAK2V617F mutasyonu eksprese ettiği için sitokinden bağımsız hale gelen Ba/F3 hücrelerinin proliferasyonunu, 80-320 nM aralığındaki IC_{50} değerleri ile inhibe eder.

JAK-STAT sinyal yolakları, GvHD patogenezi için önemli olan çeşitli immün hücre tiplerinin gelişimi, proliferasyonu ve aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynar.

Farmakodinamik etkiler

Ruksolitinib, sağlıklı gönüllülerin, MF ve PV hastalarının tam kanlarında sitokinin indüklediği STAT3 fosforilasyonunu inhibe eder. Ruksolitinib, doz uygulandıktan 2 saat sonra STAT3 fosforilasyonunda maksimal inhibisyon sağlamış, gerek sağlıklı gönüllülerde gerekse miyelofibrozis hastalarında bu değer 8 saatte başlangıç düzeylerine yakın değerlere dönerek ana bileşik ya da aktif metabolitlerde birikme olmadığına işaret etmiştir.

Miyelofibrozisli hastalarda TNF_{alfa}, IL-6, ve CRP gibi, konstitüsyonel semptomlarla ilişkili enflamatuvar belirteçlerde başlangıçtaki yükselmeler, ruksolitinib ile tedavi sonrasında düşmüştür. Miyelofibrozisli hastalar zaman içinde ruksolitinib tedavisinin farmakodinamik etkilerine refrakter hale gelmemiştir. Benzer şekilde, PV hastaları da başlangıçta enflamatuvar belirteçlerde yükselmeler ile başvurmuşlardır ve bu belirteçler ruksolitinib ile tedavi sonrasında azalmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde kapsamlı bir QT çalışmasında, 200 mg supraterapötik dozlara kadarki tek dozlarda ruksolitinib verilmesinin QT/QTc uzatıcı etkisine dair bir belirti bulunamamıştır. Bu da ruksolitinibin kardiyak repolarizasyon üzerinde bir etkisi olmadığına işaret etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Miyelofibrozis

MF (Primer MF, Polisitemi Vera Sonrası MF ya da Esansiyel Trombositemi Sonrası MF) hastalarında iki randomize faz 3 çalışma gerçekleştirilmiştir (COMFORT-I ve COMFORT-II). İki çalışmada da hastalarda kot kavsi altında en az 5 cm ele gelen splenomegali ve Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) Konsensüs Kriterlerine göre orta-2 veya daha yüksek risk kategorisi söz konusudur. Ruksolitinib başlangıç dozunda trombosit sayısı esas alınmıştır. Trombosit sayıları $\leq 100.000/mm^3$ olan hastalar COMFORT çalışmalarına kayıt için uygun değildir. Ancak başlangıç trombosit sayıları ≥ 50.000 ve $< 100.000/mm^3$ olan 69 hasta, MF hastalarında (Primer MF, Polisitemi Vera sonrası MF ya da Esansiyel Trombositemi sonrası MF) bir faz Ib açık etiketli, doz belirleme çalışması olan EXPAND çalışmasına dahil edilmiştir.

COMFORT-I, mevcut tedaviye dirençli ya da bu tedaviler için aday olamayan 309 hastanın dahil edildiği, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalara ruksolitinib ya da plasebo uygulanmıştır. Birincil etkililik sonlanım noktası, 24. haftada manyetik rezonans görüntüleme (MR) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülemede dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 küçülme elde eden hastaların oranıdır.

İkincil sonlanım noktaları dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 azalmanın korunduğu süre, toplam semptom skorunda ≥%50 azalma olan hastaların oranı, başlangıçtan 24. haftaya kadar toplam semptom skorlarında değişiklikler (modifiye MF Semptom Değerlendirme Formu [MFSAF] v2.0 günlüğü ile ölçülen) ve genel sağkalımı içermiştir.

COMFORT-II, 219 hasta ile yürütülen açık etiketli, randomize bir çalışmadır. Hastalar 2:1 oranında ruksolitinib ya da mevcut en iyi tedaviye randomize edilmiştir. Mevcut en iyi tedavi araştırmacı tarafından hasta bazında seçilmiştir. Mevcut en iyi tedavi kolunda hastaların %47'si

hidroksiüre ve %16'sı glukokortikoidler almıştır. Birincil etkililik sonlanım noktası, 48. haftada MR ya da BT ile görüntülemede dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 küçülme elde eden hastaların oranı olmuştur.

İkincil sonlanım noktaları 24. haftada dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 azalmaya ulaşan hastaların oranı ve dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 azalmanın korunduğu süreyi içermiştir.

COMFORT-I ve COMFORT-II çalışmalarında hasta başlangıç demografik özellikleri ve hasta karakteristikleri tedavi kolları arasında benzerdir.

Tablo 6 COMFORT-I'de 24. haftada ve COMFORT-II'de 48 haftada (ITT) dalak boyutunda başlangıca göre ≥%35 küçülme elde eden hastaların yüzdeleri

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruksolitinib (N=155)	Plasebo (N=153)	Ruksolitinib (N=144)	Mevcut En İyi Tedavi (N=72)
Zaman noktaları	24. hafta		48. hafta	
Dalak boyutu ≥%35 küçülen hasta sayısı (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
%95 güven aralıkları	34,1-50,1	0-3,6	21,3-36,6	0-5
P değeri	<0,0001		<0,0001	

JAK2V617F mutasyonunun veya hastalık alt tipinin (primer MF, polisitemi vera sonrası MF, esansiyel trombositemi sonrası MF) varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın, ruksolitinib grubundaki hastaların anlamlı derecede daha büyük bir oranı, dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 küçülme elde etmiştir.

Tablo 7 JAK mutasyon durumuna göre dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 azalma yaşayan hasta yüzdesi (güvenlilik seti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruksolitinib		Plasebo		Ruksolitinib		Plasebo	
JAK mutasyon durumu	Pozitif (N=113) n (%)	Negatif (N=40) n (%)	Pozitif (N=121) n (%)	Negatif (N=27) n (%)	Pozitif (N=110) n (%)	Negatif (N=35) n (%)	Pozitif (N=49) n (%)	Negatif (N=20) n (%)
Dalak hacmi ≥%35 azalmış gönüllü sayısı (%)	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Zaman noktası	24 hafta sonra				48 hafta sonra			

Ruksolitinib tedavisinde en az 24 hafta süreyle dalak yanıtını (≥%35 azalma) sürdürme olasılığı COMFORT-I çalışmasında %89 ve COMFORT-II çalışmasında %87 olmuştur; COMFORT-II çalışmasında hastaların %52'si dalak yanıtlarını en az 48 hafta süreyle korumuştur.

COMFORT-I çalışmasında ruksolitinib grubundaki hastaların %45,9'unda toplam semptom skorunda (MFSAF günlüğü v2.0 kullanılarak ölçülen) 24. haftada başlangıca göre ≥%50 düzelme elde edilirken bu oran plasebo grubunda %5,3 bulunmuştur (ki-kare testi kullanılarak p<0,0001). 24. haftada Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) QLQ C30 ile ölçülen global sağlık durumundaki ortalama değişiklik ruksolitinib için +12,3 iken plasebo için -3,4 olmuştur (p<0,0001).

COMFORT-I çalışmasında 34,3 aylık medyan takip sonrasında ölüm oranı, ruksolitinib koluna randomize edilen hastalarda %27,1 iken plaseboya randomize edilen hastalarda %35,1 bulunmuştur; HR 0,687; %95 GA 0,459-1,029; p=0,0668.

COMFORT-I çalışmasında 61,7 aylık medyan takip sonrasında ölüm oranı, ruksolitinib koluna randomize edilen hastalarda %44,5 (155 hastanın 69'u) iken plaseboya randomize edilen hastalarda %53,2 (154 hastanın 82'si) bulunmuştur. Ruksolitinib kolunda plaseboya göre ölüm riskinde %31'lik bir azalma olmuştur (HR 0,69; %95 GA 0,5-0,96; p=0,025).

COMFORT-II çalışmasında 34,7 aylık medyan takip sonrasında ölüm oranı, ruksolitinib koluna randomize edilen hastalarda %19,9 iken mevcut en iyi tedaviye (BAT) randomize edilen hastalarda %30,1 olmuştur; HR 0,48; %95 GA 0,28-0,85; p=0,009. Her iki çalışmada da ruksolitinib kolunda belirlenen daha düşük ölçüm oranlarının ağırlıklı sebebi, post-polisitemi vera ve post-esansiyel trombositemi alt gruplarında elde edilen sonuçlar olmuştur.
COMFORT-II çalışmasında 55,9 aylık medyan takip sonrasında ölüm oranı, ruksolitinib koluna randomize edilen hastalarda %40,4 (146 hastanın 59'u) iken mevcut en iyi tedaviye (BAT) randomize edilen hastalarda %47,9 (73 hastanın 35'i) olmuştur; ruksolitinib kolunda plaseboya göre ölüm riskinde %33'lük bir azalma olmuştur (HR 0,67; %95 GA 0,44-1,02; p=0,062).

Polisitemi vera
Avrupa LeukemiaNet (ELN) uluslararası çalışma grubunun yayımlamış olduğu kriterlere göre tanımlanan, hidroksiüre tedavisine dirençli veya yanıt vermeyen 222 PV hastası ile randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir faz 3 çalışma (RESPONSE) gerçekleştirilmiştir. 110 hasta ruksolitinib koluna ve 112 hasta BAT koluna randomize edilmiştir. Ruksolitinibin başlangıç dozu günde iki kez 10 mg olmuştur. Dozlar daha sonra tolerabilite ve etkililik esas alınarak, maksimum doz günde iki kez 25 mg olacak şekilde hasta bazında düzenlenmiştir. BAT araştırmacı tarafından hasta bazında seçilmiştir ve şunları içermiştir: hidroksiüre (%59,5), interferon/pegile interferon (%11,7), anagrelid (%7,2), pipobroman (%1,8) ve gözlem (%15,3).

Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık karakteristikleri iki tedavi kolu arasında karşılaştırılabilir niteliktedir. Medyan yaş 60'tır (aralık 33-90 yaş). Ruksolitinib kolundaki hastalarda medyan 8,2 yıl PV tanısı mevcuttur ve bu hastalar önceden medyan olarak yaklaşık 3 yıl süreyle hidroksiüre tedavisi almıştır. Çoğu hastaya (>%80) tarama öncesindeki son 24

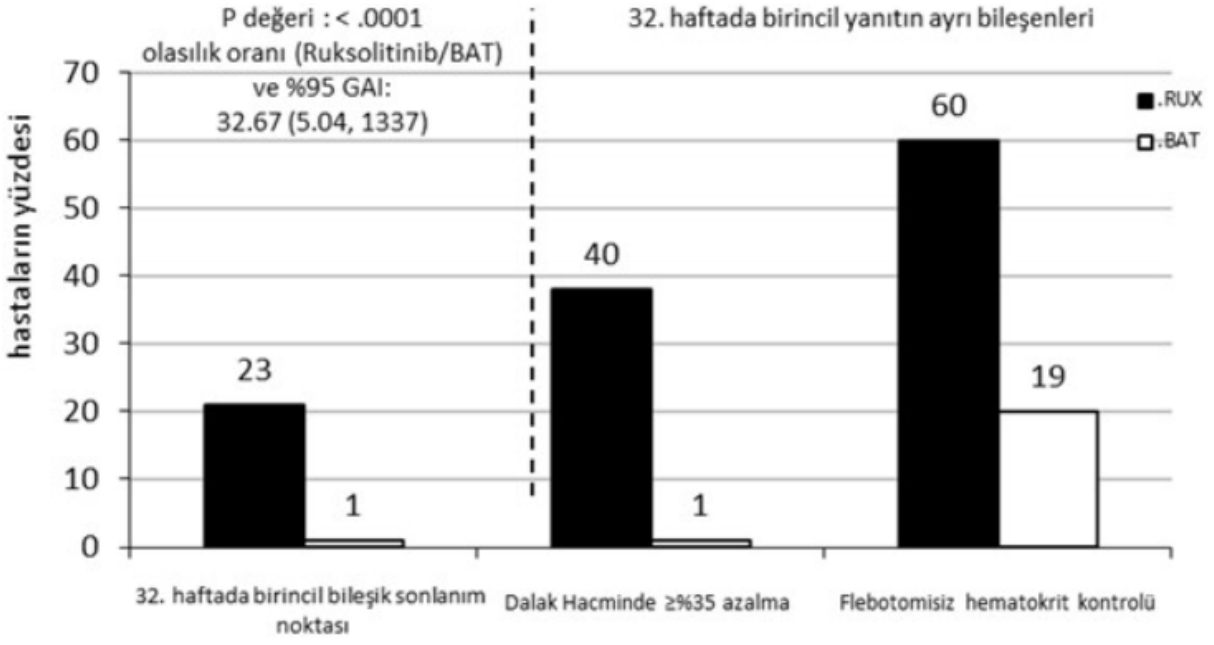
haftada en az iki flebotomi uygulanmıştır. Uzun süreli sağkalım ve hastalık komplikasyonlarının insidansına yönelik karşılaştırmalı veri mevcut değildir.

Birincil bileşik sonlanım noktasını hem flebotomiye uygunluğun (HCT kontrolü) olmayışı hem de 32. haftada dalak büyüklüğünde başlangıca göre ≥%35 azalma durumuna ulaşan hastaların oranı oluşturmuştur. Flebotomiye uygunluk, doğrulanan HCT >%45 şeklinde, yani başlangıçta elde edilen HCT'ye kıyasla en az 3 yüzde puanı fazla ya da doğrulanan HCT >%48 şeklinde (hangisinin daha düşük olduğuna bağlı olarak) tanımlanmıştır. Başlıca ikincil sonlanım noktaları arasında birincil sonlanım noktasına ulaşan ve 48. haftada progresyonsuz kalan hastaların yanı sıra 32. haftada tam hematolojik remisyona ulaşan hastaların oranı yer almıştır.

Çalışma birincil amacını karşılamıştır ve ruksolitinib grubundaki hastaların daha yüksek bir oranı birincil bileşik sonlanım noktasına ve bileşenlerinin her birine ulaşmıştır. BAT (%0,9) ile karşılaştırıldığında, ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların anlamlı derecede daha çoğu (%23) bir birincil yanıta ulaşmıştır (p<0,0001). Hematokrit kontrolü ruksolitinib kolundaki hastaların %60'ında elde edilirken bu oran BAT kolunda %18,8 bulunmuştur ve dalak hacminde ≥%35 azalma, ruksolitinib kolundaki hastaların %40'ında, BAT kolundaki hastaların ise %0,9'unda elde edilmiştir (Şekil 1).

Ayrıca her iki ikincil sonlanım noktası da karşılanmıştır. Tam hematolojik remisyona ulaşan hastaların oranı ruksolitinib kolunda %23,6 iken BAT kolunda %8 bulunmuştur (p=0,0013) ve 48. haftada kalıcı birincil yanıta ulaşan hastaların oranı ruksolitinib ile %20 ve BAT ile %0,9 olmuştur (p<0,0001).

Şekil 1 **32. haftada birincil sonlanım noktasına ve birincil sonlanım noktasının bileşenlerine ulaşan hastalar**



Semptom yükü, 14 sorudan oluşan MPN-SAF toplam semptom skoru (TSS) elektronik hasta günlüğü kullanılarak değerlendirilmiştir. 32. haftada ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %49'unda ve %64'ünde TSS-14 ve TSS-5'te ≥%50 azalma elde edilirken BAT tedavisindeki hastalarda bu oranlar sadece %5 ve %11 olmuştur.

Tedavi faydası algısı, Hasta Global Değişiklik İzlenimi (PGIC) anketi kullanılarak ölçülmüştür. BAT ile tedavi edilen hastaların %19'u karşısında ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların %66'sı, tedavi başladıktan sonra henüz 4 hafta gibi kısa bir sürede bir düzelme bildirmiştir. Tedavi faydası algısında düzelme 32. haftada da ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek olmuştur (%78 karşısında %33).

RESPONSE çalışmasında, randomizasyonun ardından 80. haftada ve 256. haftada yanıtın kalıcılığına yönelik ek analizler gerçekleştirilmiştir. 32. haftada birincil yanıt elde edilen 25 hastadan 3 hasta 80. hafta itibariyle, 6 hasta 256. hafta itibariyle progrese olmuştur. Yanıtın 32. haftadan sonra 80. hafta ve 256. haftaya kadar devam etme olasılığı sırasıyla %92 ve %74 olmuştur (bkz. Tablo 8).

Tablo 8 RESPONSE çalışmasında birincil yanıtın kalıcılığı

	Hafta 32	Hafta 80	Hafta 256
32. haftada ulaşılan birincil yanıt* n/N (%)	25/110 (%23)	n/a	n/a
Birincil yanıtı sürdüren hastalar	n/a	22/25	19/25
Birincil yanıtı sürdürme olasılığı	n/a	%92	%74
* Birincil yanıt bileşik sonlanım noktası kriterlerine göre: flebotomi uygunluğunun olmaması (HCT kontrolü) ve dalak hacminde başlangıca göre ≥%35 azalma. n/a : uygulanamaz			

Hidroksiüreye dirençli olan ya da hidroksiüreyi tolere edemeyen fakat palpabl splenomegalisi olmayan 149 PV hastasında ikinci bir randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, faz 3b çalışma (RESPONSE 2) gerçekleştirilmiştir. 28. haftada HCT kontrolü (flebotomiye uygunluğun olmaması) elde edilen hastaların oranı şeklinde tanımlı birincil sonlanım noktası karşılanmıştır (ruksolitinib kolunda %62,2 karşısında BAT kolunda %18,7). 28. haftada tam hematolojik remisyona ulaşan hastaların oranı şeklinde tanımlı ana ikincil sonlanım noktasına da ulaşılmıştır (ruksolitinib kolunda %23 karşısında BAT kolunda %5,3).

Graft-versus-host hastalığı

İki randomize faz 3, açık etiketli, çok merkezli çalışmada allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonundan (alloSCT) sonra akut GvHD (REACH2) ve kronik GvHD'si (REACH3) olan ve kortikosteroidlere/veya diğer sistemik tedavilere yetersiz yanıt veren 12 yaş ve üzerindeki hastalarda ruksolitinib incelenmiştir. Ruksolitinibin başlangıç dozu günde iki kez 10 mg olmuştur.

Akut graft-versus-host hastalığı
REACH2'de, kortikosteroidlere derece II ila IV dirençli, akut GvHD'li 309 hasta, ruksolitinib veya mevcut en iyi tedaviye 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar, randomizasyon sırasında akut GvHD'nin ciddiyetine göre katmanlandırılmıştır. Kortikosteroid refrakterliği, hastalarda en az 3 gün sonra progresyon olduğunda, 7 gün sonra yanıt alınamadığında veya kortikosteroid azaltımının başarısız olduğu durumlar olarak belirlenmiştir.

Mevcut en iyi tedavi (BAT), araştırmacı tarafından hasta bazında seçilmiştir ve anti-timosit globulin (ATG), ekstrakorporeal fotoferez (ECP), mezenkimal stromal hücreler (MSC), düşük doz metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF), mTOR inhibitörleri (everolimus veya sirolimus), etanersept veya infliksimabi içermiştir.

Ruksolitinib veya mevcut en iyi tedaviye ek olarak, hastalar anti-enfektif tıbbi ürünler ve transfüzyon desteği dahil olmak üzere standart allojenik kök hücre nakli destekleyici bakım almış olabilir. Ruksolitinib, enstitülerin kılavuzlarına göre kortikosteroidlerin ve/veya siklosporin veya takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin (CNI'ler) ve/veya topikal veya inhale kortikosteroid tedavilerinin sürekli kullanımına eklenmiştir.

Akut GvHD için kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörlerinin (CNI) dışında önceden bir sistemik tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edilmeye uygun bulunmuştur. Kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörlerine (CNI) ek olarak, akut GvHD için önceki sistemik tıbbi ürünün, yaygın tıbbi uygulamaya göre yalnızca akut GvHD profilaksisi için kullanılması durumunda (yani akut GvHD teşhisinden önce başlamışsa), devamına izin verilmiştir.

Mevcut en iyi tedavi alan hastalar, aşağıdaki kriterleri karşılamaları halinde 28. günden sonra ruksolitinibe geçebilmişlerdir:
- 28. günde birincil sonlanım noktası yanıt tanımı (tam yanıt [CR] veya kısmi yanıt [PR]) karşılanamamışsa; VEYA
- Sonrasında yanıtı kaybetmişse ve akut GvHD için yeni ek sistemik immünosupresif tedavi gerektiren progresyon, karışık yanıt veya yanıtsızlık kriterlerini karşılamışsa, VE
- Kronik GvHD belirtileri/semptomları olmamışsa.

Tedavi yanıtı olan hastalar için 56. gün vizitinden sonra ruksolitinibin azaltılmasına izin verilmiştir.

Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri, iki tedavi kolu arasında dengelidir. Medyan yaş 54'tür (12 ila 73 yaş). Çalışmaya %2,9 adölesan, %59,2 erkek ve %68,9 beyaz hasta dahil edilmiştir. Kayıtlı hastaların çoğunda altta yatan malign hastalık vardır.

Akut GvHD'nin şiddeti, ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarının sırasıyla %34 ve %34'ünde derece II, %46 ve %47'sinde derece III ve %20 ve %19'unda derece IV olmuştur.

Ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarında hastaların kortikosteroidlere yetersiz yanıt vermesinin nedenleri i) 7 günlük kortikosteroid tedavisinden sonra yanıt elde edilememesi

(sırasıyla %46,8 ve %40,6), ii) kortikosteroid azaltımında başarısızlık (sırasıyla %30,5 ve %31,6) veya iii) 3 günlük tedaviden sonra hastalığın ilerlemesidir (sırasıyla %22,7 ve %27,7).

Tüm hastalar arasında akut GvHD'de en sık tutulan organlar deri (%54) ve alt gastrointestinal sistem (%68,3) olmuştur. Mevcut en iyi tedavi koluna kıyasla (deri: %47,7 ve karaciğer: %16,1) ruksolitinib kolundaki daha fazla hastada deri (%60,4) ve karaciğeri (%23,4) içeren akut GvHD söz konusu olmuştur.

En sık kullanılan önceki sistemik akut GvHD tedavileri kortikosteroidler+kalsinörin inhibitörleridir (CNI) (ruksolitinib kolunda %49,4 ve mevcut en iyi tedavi kolunda %49).

Birincil sonlanım noktası, daha erken bir progresyon için ek sistemik tedavilere gerek duymadan her bir kolda tam yanıt (CR) veya kısmi yanıt (PR) olan hastaların oranı olarak tanımlanan 28. günde genel yanıt oranı (ORR), karışık yanıt veya Harris ve ark. (2016) kriterlerine göre araştırmacı değerlendirmesine dayalı yanıtsızlıktır.

Kritik ikincil sonlanım noktası, 28. günde bir tam yanıt (CR) veya kısmi yanıt (PR) elde eden ve 56. günde bir tam yanıt (CR) veya kısmi yanıt (PR) sürdüren hastaların oranıdır.

REACH2 birincil hedefine ulaşmıştır. Tedavinin 28. gününde genel yanıt oranı (ORR), mevcut en iyi tedavi koluna (%39,4) kıyasla ruksolitinib kolunda (%62,3) daha yüksektir. Tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusu olmuştur (katmanlı Cochrane-Mantel-Haenszel testi p<0,0001, iki taraflı, OR: 2,64; %95 GA: 1,65, 4,22).

Ayrıca mevcut en iyi tedavi koluna (%19,4) kıyasla ruksolitinib kolunda (%34,4) tam yanıt verenlerin oranı daha yüksek bulunmuştur.

28. günde genel yanıt oranı (ORR), ruksolitinib kolunda derece II GvHD için %76, derece III GvHD için %56 ve derece IV GvHD için %53 ve mevcut en iyi tedavi kolunda derece II GvHD için %51, derece III GvHD için %38 ve derece IV GvHD için %23 olmuştur.

Ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarında 28. günde yanıt vermeyenlerin sırasıyla %2,6 ve %8,4'ü hastalık progresyonuna sahiptir.

Genel sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9 REACH2'de 28. günde genel yanıt oranı

	Ruksolitinib N=154		**Mevcut En İyi Tedavi N=155**	
	n (%)	**%95 GA**	**n (%)**	**%95 GA**
Genel yanıt	96 (62,3)	54,2; 70	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (%95 GA)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-değeri (2-taraflı)	p <0,0001			

Tam yanıt	53 (34,4)	30 (19,4)
Kısmi yanıt	43 (27,9)	31 (20)

Çalışma, birincil veri analizine dayalı olarak kilit ikincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (veri kesim tarihi: 25-Temmuz-2019). 56. günde kalıcı genel yanıt oranı, ruksolitinib kolunda %39,6 (%95 GA: 31,8, 47,8) ve mevcut en iyi tedavi kolunda %21,9 (%95 GA: 15,7, 29,3) olmuştur. İki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusu olmuştur (OR: 2,38; %95 GA: 1,43, 3,94; p=0,0007). Kısmi yanıtı olan hastaların oranı, mevcut en iyi tedavi kolunda %16,1'e karşılık ruksolitinib kolunda %26,6 olmuştur. Genel olarak, başlangıçta mevcut en iyi tedavi koluna randomize edilen 49 hasta (%31,6) ruksolitinib koluna geçmiştir.

Kronik graft-versus-host hastalığı

REACH3'te, kortikosteroide orta veya şiddetli dirençli, kronik GvHD'si olan 329 hasta, ruksolitinib veya mevcut en iyi tedaviye 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar, randomizasyon sırasında kronik GvHD'nin ciddiyetine göre katmanlandırılmıştır. Kortikosteroid refrakterliği, hastalarda 7 gün sonra yanıtsızlık veya hastalık progresyonu olduğunda veya hastalık 4 hafta boyunca sebat ettiğinde veya kortikosteroid azaltımının iki kez başarısız olduğu durumlar olarak belirlenmiştir.

Mevcut en iyi tedavi, araştırmacı tarafından hasta bazında seçilmiştir ve ekstrakorporeal fotoferez (ECP), düşük doz metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF), mTOR inhibitörleri (everolimus veya sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib veya ibrutinibi içermiştir.

Ruksolitinib veya mevcut en iyi tedaviye ek olarak, hastalar anti-enfektif tıbbi ürünler ve transfüzyon desteği dahil olmak üzere standart allojenik kök hücre nakli destekleyici bakım alabilmişlerdir. Siklosporin veya takrolimus gibi kortikosteroidlerin ve kalsinörin inhibitörlerinin (CNI) sürekli kullanımına ve topikal veya inhale kortikosteroid tedavilerine enstitülerin kılavuzlarına göre izin verilmiştir.

Kronik GvHD için kortikosteroidler ve/veya kalsinörin inhibitörleri dışında önceden bir sistemik tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edilmeye uygun bulunmuştur. Kortikosteroidlere ve kalsinörin inhibitörlerine ek olarak, kronik GvHD için önceki sistemik tıbbi ürünün, yaygın tıbbi uygulamaya göre yalnızca kronik GvHD profilaksisi için kullanılması durumunda (yani kronik GvHD teşhisinden başlamışsa), devamına izin verilmiştir.

Mevcut en iyi tedavi alan hastalar, 7. döngü 1. günde ve sonrasında hastalık progresyonu, karışık yanıt veya değişmeyen yanıt, mevcut en iyi tedaviye toksisite veya kronik GvHD alevlenmesi nedeniyle ruksolitinibe geçebilmişlerdir.

Kortikosteroidleri ve herhangi bir sistemik tedaviyi azaltmadan aktif akut GvHD'den kronik GvHD'ye geçiş yapan hastalardaki etkililik bilinmemektedir. Donör lenfosit infüzyonundan

(DLI) sonra akut veya kronik GvHD'de ve steroid tedavisini tolere edemeyen hastalardaki etkililik bilinmemektedir.

7. döngü 1. gün vizitinden sonra ruksolitinibin azaltılmasına izin verilmiştir.

Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri, iki tedavi kolu arasında dengelidir. Medyan yaş 49'dur (12 ila 76 yaş). Çalışmaya %3,6 adölesan, %61,1 erkek ve %75,4 beyaz hasta dahil edilmiştir. Kayıtlı hastaların çoğunda altta yatan malign hastalık söz konusu olmuştur.

Kortikosteroide dirençli kronik GvHD'nin tanı anındaki ciddiyeti, ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarında sırasıyla %41 ve %45 orta ve %59 ve %55 şiddetli olmak üzere iki tedavi kolu arasında dengelidir.
Ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kolundaki hastaların kortikosteroidlere yetersiz yanıtı, i) 1 mg/kg/gün prednizon eşdeğerlerinde kortikosteroid tedavisinden en az 7 gün sonra yanıtsızlık (sırasıyla %37,6 ve %44,5) veya hastalık progresyonu ii) 0,5 mg/kg/gün dozunda 4 hafta sonra hastalığın kalıcılığı (%35,2 ve %25,6) veya iii) kortikosteroid bağımlılığı (sırasıyla %27,3 ve %29,9) ile karakterize edilmiştir.

Tüm hastalar arasında, mevcut en iyi tedavi kolunda %69 ve %41'e kıyasla, ruksolitinib kolunda %73 ve %45'inde deri ve akciğer tutulumu söz konusu olmuştur.

En sık kullanılan önceki sistemik kronik GvHD tedavileri sadece kortikosteroidler (ruksolitinib kolunda %43 ve mevcut en iyi tedavi kolunda %49) ve kortikosteroidler+kalsinörin inhibitörleridir (CNI) (ruksolitinib kolunda %41 hasta ve mevcut en iyi tedavi kolunda %42).

Birincil sonlanım noktası, daha erken bir progresyon için ek sistemik tedavilere gerek duymadan her bir kolda tam yanıt (CR) veya kısmi yanıtı (PR) olan hastaların oranı olarak tanımlanan 7. döngünün 1. gününde genel yanıt oranı (ORR), karışık yanıt veya Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterlerine göre yanıtsızlık olmuştur.

Kritik bir ikincil sonlanım noktası, aşağıdaki olayların en erken görülenini içeren, bileşik bir olaya kadar geçen zaman sonlanım noktası olan başarısızlık olmadan sağkalımdır (FFS): i) altta yatan hastalığın relapsı veya nüksetmesi veya altta yatan hastalığa bağlı ölüm, ii) relaps dışı mortalite veya iii) kronik GvHD için başka bir sistemik tedavinin eklenmesi veya başlatılması.

REACH3 birincil hedefine ulaşmıştır. Birincil analiz sırasında (veri kesim tarihi: 08 Mayıs 2020), 24. haftadaki genel yanıt oranı (ORR), mevcut en iyi tedavi koluna (%25,6) kıyasla ruksolitinib kolunda (%49,7) daha yüksektir. Tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusu olmuştur (katmanlı Cochrane-Mantel- Haenszel testi $p<0,0001$, iki taraflı, OR: 2,99; %95 GA: 1,86, 4,8). Sonuçlar Tablo 10'da sunulmuştur.

Ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarında 7. döngü 1. günde yanıt vermeyenlerin sırasıyla %2,4 ve %12,8'i hastalık progresyonuna sahiptir.

Tablo 10 REACH3'te 7. döngü 1. günde genel yanıt oranı

	Ruksolitinib N=165		**Mevcut En İyi Tedavi N=164**	
	n (%)	**%95 GA**	**n (%)**	**%95 GA**
Genel yanıt	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33
OR (%95 GA)	2,99 (1,86; 4,8)			
p-değeri (2-taraflı)	p<0,0001			
Tam yanıt	11 (6,7)		5 (3)	
Kısmi yanıt	71 (43)		37 (22,6)	

Kritik ikincil sonlanım noktası olan başarısızlık olmadan sağkalım (FFS), mevcut en iyi tedaviye karşı ruksolitinibte istatistiksel olarak anlamlı %63'lük risk azalması göstermiştir (HR: 0,37; %95 GA: 0,268, 0,51. p<0,0001). 6. ayda, başarısızlık olmadan sağkalım (FFS) olaylarının çoğu "kronik GvHD için başka bir sistemik tedavinin eklenmesi veya başlatılması" olmuştur (bu olayın olasılığı sırasıyla ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kolları için %13,4'e karşı %48,5 bulunmuştur). "Altta yatan hastalığın nüksetmesi" ve relaps dışı mortalite sonuçları ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi kollarında sırasıyla %2,46'ya karşı %2,57 ve %9,19'a karşı %4,46 olmuştur. Yalnızca relaps dışı mortaliteye odaklanıldığında tedavi kolları arasında kümülatif insidans farkı gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), MF ve PV tedavisi için pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında ruksolitinib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan vazgeçmiştir. GvHD pediyatrik hastalarda (12 yaş ve üzeri), ruksolitinibin güvenliliği ve etkililiği, randomize faz 3 REACH2 ve REACH3 çalışmalarından elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2). REACH2'de, 28. günde, ruksolitinib kolunda akut GvHD'li 4/5 adölesan hastada (3'ünde tam yanıt (CR) ve 1'inde kısmi yanıt (PR) söz konusu olmuştur) ve mevcut en iyi tedavi kolunda 3/4 adölesan hastada (3'ünde tam yanıt (CR) söz konusu olmuştur) yanıtlar gözlemlenmiştir. REACH3'te, ruksolitinib kolunda kronik GvHD'li 3/4 adölesan hastada (tümünde kısmi yanıt (PR) söz konusu olmuştur) ve mevcut en iyi tedavi kolunda 2/8 adölesan hastada (her ikisinde de kısmi yanıt (PR) söz konusu olmuştur) 7. döngü 1. günde yanıtlar gözlemlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine göre ruksolitinib yüksek permeabilite, yüksek çözünürlük ve hızlı dağılım karakteristiklerine sahip bir Sınıf 1 moleküldür. Klinik çalışmalarda, ruksolitinib, oral uygulamadan sonra hızla emilmekte, maksimal plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) dozdan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılmaktadır. İnsanda ruksolitinibin oral emilimi ≥%95'tir. Ortalama ruksolitinib C_{maks} ve toplam maruziyet (EAA) değerleri, 5 ila 200 mg tek doz aralığında orantılı olarak artmıştır. Yüksek oranda yağ içeren bir öğünle birlikte uygulandığında ruksolitinibin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik

olmamıştır. Yüksek oranda yağ içeren öğünle verildiğinde C_{maks} orta düzeyde azalma göstermiş (%24), ortalama EAA ise neredeyse hiç değişmemiştir (%4 artış).

Dağılım:
MF ve PV hastalarında kararlı durumda görünür dağılım hacmi yaklaşık 75 litredir. Klinik olarak anlamlı ruksolitinib konsantrasyonlarında, *in vitro* ortamda plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık %97 olup ağırlıklı olarak albümine bağlanır. Sıçanlarda tam vücut otoradyografi çalışması, ruksolitinibin kan-beyin bariyerini geçmediğini göstermiştir.

Biyotransformasyon:
Ruksolitinib CYP2C9'un ilave katkısı ile başlıca CYP3A4 ile metabolize edilir (>%50). Ana bileşik, insanlarda baskın olup dolaşımdaki ilaçla ilişkili maddelerin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Plazmada ana EAA'nın %25 ve %11'ini temsil eden iki ana ve aktif metabolit mevcuttur. Bu metabolitler, ana bileşiğin JAK ilişkili farmakolojik aktivitesinin yarısı ila beşte birine sahiptir. Tüm aktif metabolitlerin toplamı, ruksolitinibin toplam farmakodinamik etkisine %18 katkı yapmaktadır. *In vitro* çalışmalara göre, ruksolitinib, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ya da CYP3A4'ü inhibe etmez ve CYP1A2, CYP2B6 ya da hepatik CYP3A4'ün kuvvetli indükleyicisi değildir. *In vitro* çalışmalara göre ruksolitinib P-gp ve meme kanserine direnç proteini inhibe edebilir.

Eliminasyon:
Ruksolitinib, büyük oranda metabolizma yoluyla elimine edilir. Ruksolitinibin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. Sağlıklı erişkin gönüllülerde [14C] işaretli ruksolitinibin tek oral dozundan sonra eliminasyon başlıca metabolizma yoluyla olmuş, radyoaktivitenin %74'ü idrarda ve %22'si feçeste tespit edilmiştir. Değişmemiş ilaç, atılan toplam radyoaktivitenin %1'inden azını oluşturmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Tek ve çoklu doz çalışmalarında doz oransallığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Vücut yüzey alanı, yaş, cinsiyet veya ırkın etkileri
Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalara göre, cinsiyet ve ırka göre ruksolitinib farmakokinetiğinde anlamlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. MF hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetik değerlendirmesinde, oral klirens ile hastanın yaşı veya ırkı arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Öngörülen oral klirens, MF hastalarında hastalar arası %39 değişkenlik ile kadınlarda 17,7 L/saat ve erkeklerde 22,1 L/saat olmuştur. PV hastalarında klirens 12,7 L/saat olup hastalar arası değişkenlik %42 bulunmuş ve PV hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetik değerlendirmesine göre oral klirens ile cinsiyet, hastanın yaşı veya ırkı arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Klirens, akut GvHD'li hastalarda 10,4 L/saat ve kronik GvHD'li hastalarda 7,8 L/saat olup, hastalar arasında %49 değişkenlik göstermiştir. GvHD hastalarında bir popülasyon farmakokinetik değerlendirmesine dayalı olarak, oral klirens ile cinsiyet, hastanın yaşı veya ırkı arasında herhangi bir ilişki

görülmemiştir. Düşük vücut yüzey alanına sahip GvHD hastalarında maruziyet artmıştır. Vücut yüzey alanı 1 m^2, 1,25 m^2 ve 1,5 m^2 olan hastalarda öngörülen ortalama maruziyet (EAA) tipik bir yetişkinden (1,79 m^2) sırasıyla %31, %22 ve %12 daha yüksek olmuştur.

Pediyatrik popülasyon
MF ve PV'li 18 yaşından küçük pediyatrik hastalarda ruksolitinibin farmakokinetiği belirlenmemiştir. Akut veya kronik GvHD'li adölesan hastalarda gözlenen farmakokinetik profil, genel hasta popülasyonu ile benzer olmuştur (bkz. Bölüm 5.1, "Pediyatrik popülasyon"). Ruksolitinib, 12 yaşın altındaki akut veya kronik GvHD'li pediyatrik hastalarda henüz değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonu hem Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (MDRD) hem de üriner kreatinin kullanılarak tespit edilmiştir. Ruksolitinibin 25 mg'lık tek dozundan sonra ruksolitinibe maruziyet çeşitli derecede böbrek yetmezliği olan hastalar ile normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlar arasında benzer olmuştur. Ancak ruksolitinib metabolitlerinin plazma EAA değerleri, böbrek yetmezliğinin şiddeti arttıkça yükselme eğilimi göstermiş, bu durum şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda belirginlik kazanmıştır. Artmış metabolit maruziyetinin bir güvenlilik endişesi teşkil edip etmediği bilinmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği hastaları için doz planında düzenleme önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Dozların sadece diyaliz günlerinde uygulanması metabolit maruziyetini azaltır fakat başta diyaliz arası günlerde olmak üzere farmakodinamik etkiyi de azaltmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda 25 mg'lık tek bir ruksolitinib dozunun uygulanmasının ardından; ruksolitinibin ortalama EAA değeri, hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara kıyasla sırasıyla %87, %28 ve %65 oranlarda artmıştır. Child-Pugh skorlarına dayalı karaciğer yetmezliği derecesi ile açık bir ilişki bulunmamaktadır. Sağlıklı kontrollere kıyasla karaciğer yetmezliği olan hastalarda terminal eliminasyon yarı ömrü uzamıştır (2,8 saate karşılık 4,1-5 saat). Karaciğer yetmezliği olan MF ve PV hastaları için dozun %50 oranında azaltılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

GvHD ile ilişkili olmayan karaciğer yetmezliği olan GvHD hastalarında, ruksolitinibin başlangıç dozu %50 oranında azaltılmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Ruksolitinib; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksisitesi çalışmalarında ve bir karsinojenisite çalışmasında değerlendirilmiştir. Tekrarlı doz çalışmalarında ruksolitinibin farmakolojik etkisi ile ilişkili hedef organlar kemik iliğini, periferik kanı ve lenfoid dokuları içermiştir. Köpeklerde, genellikle immün sistemin baskılanmasına bağlı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Köpek telemetri çalışmasında kan basıncında, kalp hızında artışların eşlik ettiği tersine düşüşler ve sıçanlarda solunum çalışmasında dakika

hacminde bir tersine düşüş görülmüştür. Köpek ve sıçan çalışmalarındaki advers olmayan düzeydeki marjlar (bağlanmamış C_{maks} bazında), günde iki kez 25 mg şeklindeki maksimum önerilen insan dozundan sırasıyla 15,7 ve 10,4 kat fazladır. Ruksolitinibin nörofarmakolojik etkilerine yönelik bir değerlendirmede herhangi bir etki görülmemiştir.

Jüvenil sıçan çalışmalarında ruksolitinib uygulaması büyüme ve kemik ölçümleri üzerinde etkili olmuştur. ≥5 mg/kg/gün dozlarında tedaviye postnatal 7. günde (insanda yenidoğan ile karşılaştırılabilir) başlandığında ve ≥15 mg/kg/gün dozlarında tedaviye postnatal 14 veya 21. günlerde (insanda 1-3 yaş bebek ile karşılaştırılabilir) başladığında azalmış kemik büyümesi gözlenmiştir. ≥30 mg/kg/gün dozlarında tedaviye postnatal 7. günde başlandığında sıçanlarda kırıklar ve erken terminasyon gözlemlenmiştir. Bağlanmamış EAA değerine dayanılarak, postnatal 7. gün gibi erken bir dönemde tedavi edilen jüvenil sıçanlarda NOAEL (advers etkinin gözlenmediği düzey) düzeyinde maruziyet, günde iki kez 25 mg dozunda erişkin hastalarda görülenin 0,3 katı olurken günde iki kez 25 mg dozunda erişkin hastalarda görülenin sırasıyla 1,5 ve 13 katı maruziyetlerde azalmış kemik büyümesi ve kırıklar görülmüştür. Etkiler, tedavi postnatal dönemde daha erken başlandığında genellikle daha şiddetli olmuştur. Kemik gelişimi dışında jüvenil sıçanlarda ruksolitinibin etkisi yetişkin sıçanlardakine benzer olmuştur. Jüvenil sıçanlar, yetişkin sıçanlara göre ruksolitinib toksisitesine karşı daha hassastır.

Ruksolitinib, hayvan çalışmalarında implantasyon sonrası kayıp artışı ve fetal ağırlıklarda düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki yönünde bir kanıt söz konusu olmamıştır. Diğer yandan, en yüksek klinik doz ile karşılaştırıldığında maruziyet marjları düşük bulunmuştur ve dolayısıyla sonuçlar, insanlar açısından sınırlı öneme sahiptir. Fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında gestasyon süresinde hafif uzama, implantasyon bölgelerinin sayısında azalma ve doğurulan yavru sayısında düşüş gözlenmiştir. Yavru hayvanlarda ilk beden ağırlıkları ortalamasında azalma ve kısa süreli azalmış ortalama beden ağırlığı artışı gözlenmiştir. Emziren sıçanlarda ruksolitinib ve/veya metabolitleri, maternal plazma konsantrasyonlarının 13 katı daha yüksek bir konsantrasyonla süte atılmıştır. Ruksolitinib, mutajenik ya da klastojenik etki göstermemiştir. Ruksolitinib, Tg.rasH2 transjenik fare modelinde karsinojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Hidroksipropilselüloz
Povidon K30
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Kolloidal susuz silika
Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Primer ambalaj malzemesi olarak, şeffaf PVC-aklar ve alüminyum folyodan oluşan blister malzemeleri kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 56 adet tablet sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
34303 No:1 Küçükçekmece / İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24
E-posta: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2026/439

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 11.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ