

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

JAKAVI 20 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ruksolitinib fosfat 26,4 mg (20 mg ruksolitinib serbest bazına karşılık gelir)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı) 285,8 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bir yüzünde "NVR" ve diğer yüzünde "L20" yazan, uzun ve eğik kenarlı, beyaz veya beyaza yakın tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Miyelofibrozis (MF):

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

Polisitemi vera (PV):

- Polisitemi vera tanısı konmuş olup; günlük en az 2 gram dozunda veya hastanın tolere edebildiği azami doz kadar hidroksiüre ile 3 aylık tedaviye rağmen azalma göstermeyen massif splenomegali (USG ile dalak en uzun çapının 20 cm den fazla olması veya karın orta hattından sağ tarafa taşmış splenomegali) ve buna ilişkin semptomların varlığında,
- Massif splenomegali ve buna bağı semptomların varlığı durumunda uygulanan hidroksiüre tedavisine bağı kabul edilemez non-hematolojik toksisitelerin varlığında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Monitorizasyon talimatları:

Anti-kanser ilaçların uygulanmasında deneyimli hekimler tarafından tedavi yapılmalıdır.

Kan hücre sayımları: JAKAVI ile tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı gerçekleştirilmelidir.

Akyuvar fraksiyonları dahil, tam kan sayımları, JAKAVI dozları stabilize olana kadar 2 ila 4 haftada bir, daha sonra klinik durumun gerektirdiği şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Başlangıç dozu:

Ruksolitinibin MF'de önerilen başlangıç dozu, trombosit sayısı 100.000 ile 200.000/mm³ arası olan hastalarda günde iki kez oral yolla verilen 15 mg, trombosit sayısı >200.000/mm³ olan hastalarda ise günde iki kez 20 mg'dır. Ruksolitinibin PV'de önerilen başlangıç dozu günde iki kez oral yolla verilen 10 mg'dır.

Trombosit sayıları 50.000/mm³ ve 100.000/mm³ arasında olan hastalarda başlangıç dozuna ilişkin bir önerinde bulunulabilmek açısından yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu hastalarda önerilen maksimum başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır ve bu hastalarda doz dikkatle titre edilmelidir.

Doz düzenlemeleri:

Dozlar, güvenlik ve etkililik esas alınarak titre edilebilir. 50.000/mm³'ten düşük trombosit sayımları ya da 500/mm³'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 akyuvar fraksiyonları dahil, tam kan sayımlarının dikkatli izlemi esas alınarak aşamalı olarak artırılabilir.

Trombosit sayıları 100.000/mm³'ün altına düştüğü takdirde, trombositopeni için doza ara vermekten kaçınmak amacıyla dozun düşürülmesi düşünülmelidir. PV'de hemoglobin düzeyi 12 g/dL'nin altına düştüğünde de dozun azaltılması düşünülmelidir, 10 g/dL'nin altına düştüğünde ise dozun azaltılması önerilir.

Etkililiğin yetersiz olduğu düşünülüyorsa ve trombosit ve nötrofil sayıları yeterliyse, dozlar günde iki kez maksimum 5 mg'lık artış ile, maksimum doz günde iki kez 25 mg olacak şekilde yükseltilebilir.

Başlangıç dozu, tedavinin ilk dört haftasında yükseltilmemelidir ve bu süreden sonra 2 haftalık aralıklardan daha sık artırılmamalıdır.

Maksimum ruksolitinib dozu günde iki kez 25 mg'dır.

Eşzamanlı güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya flukonazol ile doz ayarlaması:

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

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Fayda-risk değerlendirilmesi, pozitif kaldığı sürece tedaviye devam edilebilir.

Bir doz atlanırsa, hasta ek bir doz almamalı, reçetede belirtilen bir sonraki dozunu almalıdır.

Uygulama şekli:

JAKAVI, oral yolla uygulanır, aç veya tok karnına alınabilir.

Tedavinin bırakılması

Tedavi, 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 görülüyorsa ruksolitinin tedavisinin bırakılması önerilmektedir.

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 hastalarında önerilen başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır. Ruksolitinin tedavisi sırasında hastalar etkililik ve güvenlik 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/mm³ ile 200.000/mm³ arasında olan MF hastalarında 15 mg'lık tek doz önerilmektedir. Trombosit sayıları >200.000/mm³ 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 güvenlik ve etkililik açısından dikkatle izlenmelidir. Peritoneal diyalize ya da sürekli venovenöz hemofiltrasyona giren hastalarda doz uygulamasına ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda, trombosit sayımına dayalı olan önerilen başlangıç dozu günde iki kez uygulamak üzere yaklaşık %50 azaltılmalıdır. Ardışık dozlar dikkatli güvenlik ve etkililik takibi temelinde ayarlanmalıdır. Ruksolitinin kullanırken karaciğer bozukluğu tanısı alan hastalarda, diferansiyel lökosit sayımı dahil tam kan sayımları JAKAVI ile tedavi başlatıldıktan sonra ilk 6 hafta boyunca her iki haftada bir ve ardından karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımları istikrar kazandığında klinik olarak endike olduğu şekilde takip edilmelidir. Ruksolitinin dozu sitopeni riskini azaltmak amacıyla titre edilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

JAKAVI'nin çocuklarda ve 18 yaşa kadar ergenlerde güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1)

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

Kan hücre sayımında düşüşler (Miyelosupresyon)

JAKAVI tedavisi, trombositopeni, anemi ve nötropeni dahil hematolojik advers olaylara neden olabilir. JAKAVI ile tedavi başlatılmadan önce akyuvar fraksiyonları dahil tam kan sayımı yapılmalıdır (monitorizasyon sıklığı için bkz. Bölüm 4.2). Trombosit sayımı 50.000/mm³'ten düşük olan veya mutlak nötrofil sayımı 500/mm³'ten düşük olan hastalarda tedavi bırakılmalıdır.

Tedavi başlangıcında trombosit sayısı düşük olan (<200.000/mm³) hastalarda tedavi sırasında trombositopeni gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

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

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 JAKAVI ile ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının klinik belirti ve semptomlarına ilişkin daha sık takip önerilmektedir.

Nötropeni (Mutlak Nötrofil Sayımı (MNS) <500/mm³) genellikle geri dönüşlü olmuştur ve JAKAVI tedavisine geçici olarak ara verilmesiyle kontrol edilebilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve bölüm 4.8).

Klinik duruma göre akyuvar fraksiyonları dahil tam kan sayımı izlemi ve gerektiği takdirde doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve bölüm 4.8).

Enfeksiyonlar

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

JAKAVI 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-saliverilme 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.

JAKAVI 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. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda JAKAVI'nin viral replikasyon üzerindeki etkisi bilinmemektedir. 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 başvurularını tavsiye etmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati

JAKAVI 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.

Melanom dışı deri kanseri

Ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda bazal hücre, skuamöz hücre ve merkel hücreli karsinom dahil olmak üzere melanom dışı deri kanserleri (MDDK) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunun öyküsünde hidroksiüre ile uzun süreli tedavi ya da önceden MDDK veya pre-malign deri lezyonları bulunmaktadır. Ruksolitinib ile nedensellik ilişkisi saptanmamıştır. Deri kanseri açısından risk altında olan hastalarda periyodik deri muayenesi önerilmektedir.

Lipid anormallikleri / yükselmeleri

JAKAVI 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.

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda JAKAVI'nin başlangıç dozu azaltılmalıdır. Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, MF hastaları için başlangıç dozunda trombosit sayıları esas alınmalıdır. 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 hastalarda JAKAVI'nin başlangıç dozu yaklaşık %50 azaltılmalıdır. Sonraki doz düzenlemeleri için ilacın güvenliliği ve etkililiği esas alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve bölüm 5.2).

Etkileşimler

Eğer JAKAVI, 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 JAKAVI ile eşzamanlı kullanımı yönetilebilir sitopeni ile ilişkilidir. (bkz. Bölüm 4.2).

Geri çekme etkileri:

JAKAVI'nin kesilmesini veya bırakılmasını takiben, miyelofibrozis semptomları yaklaşık bir haftalık bir periyotta geri dönebilir. Özellikle akut araya giren hastalık varlığında, daha ağır semptomları olan hastaların JAKAVI'yi kullanmayı bıraktığı bildirilmiştir. JAKAVI'nin aniden bırakılmasının bu olaylara katkıda bulunup bulunmadığı belirlenmemiştir. Aniden bırakma gerekli olmadıkça, her ne kadar azaltmanın faydası kanıtlanmamış olsa da JAKAVI dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir.

Yardımcı maddeler:

JAKAVI laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

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, güvenlik ve etkinlik 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 CP2C9 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 JAKAVI'nin 10 mg'lık tek dozunun tek başına kullanımına kıyasla C_{maks} değerinde %8, EAA değerinde %27 artış olmuştur.

JAKAVI, 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 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 an 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, JAKAVI ile tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınmak üzere uygun önlemleri almalıdır.

JAKAVI 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 JAKAVI ile yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ruksolitininin 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. JAKAVI gebelikte kontrendikedir. Gebelik süresince JAKAVI kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Emzirme esnasında JAKAVI kullanılmamalıdır, bu nedenle tedavi başladığında emzirmeye ara verilmelidir. Ruksolitinin ve/veya metabolitlerinin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez. Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik/toksikolojik veriler ruksolitinin ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ruksolitininin fertilite üzerindeki etkisine dair insanda veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında, fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

JAKAVI'nin sedatif etkisi yoktur, ya da göz ardı edilebilecek kadar azdır. Bununla birlikte, JAKAVI aldıktan sonra baş dönmesi yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlilik değerlendirmeleri, faz 2 ve 3 çalışmalarda JAKAVI alan toplam 982 hastaya (MF ya da PV) dayanmaktadır.

Miyelofibrozis

İki pivot çalışma COMFORT-I ve COMFORT-II'nin randomize periyodunda JAKAVI'ye medyan maruziyet süresi 10,8 ay olmuştur (aralık 0,3 ila 23,5 ay). Hastaların büyük kısmı (%68,4) en az 9 ay süreyle tedavi edilmiştir. 301 hastanın 111'inde (%36,9) başlangıçtaki

trombosit sayısı 100.000/mm³ ile 200.000/mm³ arasında ve 190'unda (%63,1) başlangıç trombosit sayısı >200.000/mm³ idi.

Bu klinik çalışmalarda advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakma durumu, nedensellik ilişkisine bakılmaksızın hastaların %11,3'ünde gözlenmiştir.

Ek sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları trombositopeni ve anemidir.

Hematolojik advers reaksiyonlar (tüm Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri [CTCAE] dereceleri) anemi (%82,4), trombositopeni (% 69,8) ve nötropeni (%16,6) içermiştir.

Anemi, trombositopeni ve nötropeni doz ilişkili yan etkilerdir.

Hematolojik olmayan en sık üç advers reaksiyon morarma (%21,3), sersemlik hali (%15,3) ve baş ağrısı (%14,0) olmuştur.

Hematolojik olmayan en sık üç laboratuvar anomalisi alanin transaminaz (ALT) yükselmesi (%27,2), aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi (%19,9) ve hiperkolesterolemidir (%16,9). Faz 3 MF klinik çalışmalarda CTCAE derece 3 veya 4 hiperkolesterolemi, aspartat aminotransferaz yükselmesi ya da CTCAE derece 4 alanin aminotransferaz yükselmesi gözlenmemiştir.

Uzun süreli güvenlilik:

Uzun dönem güvenlilik, başlangıçta ruksolitiniibe randomize edilen hastalara (n=301; 0,03 ila 68,1 maruziyet, medyan maruziyet 33,4 ay) ve kontrol tedavilerinden geçiş yaptıktan sonra ruksolitiniib alan hastalara (n=156; 0,5 ila 59,8 ay maruziyet, medyan maruziyet 25 ay) ait verileri içeren toplam 457 hastanın katıldığı iki faz 3 çalışmanın verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Maruziyet süresi uzadıkça advers olayların kümülatif sıklığı artmıştır. Bu güncellenen veriler ile, advers olaylara bağlı olarak tedaviden ayrılma durumu, ruksolitiniib ile tedavi edilen hastaların %27,4'ünde gözlenmiştir.

Polisitemi vera

JAKAVI'nin güvenliliği açık etiketli, randomize ve kontrollü faz 3 RESPONSE ve faz 3b RESPONSE 2 çalışmalarında 184 PV hastasında değerlendirilmiştir. Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları ruksolitiniib ve Mevcut En İyi Tedavi'ye (BAT) maruz kalım randomize çalışma periyodlarını (RESPONSE'da 32. haftaya, RESPONSE 2'de 28. haftaya kadar) yansıtmaktadır. Randomize çalışma periyodlarında JAKAVI'ye ortalama maruz kalma 7,85 aydır (0,03 – 7,85 ay aralığında)

Advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakma durumu, nedensellik ilişkisine bakılmaksızın, JAKAVI ile tedavi edilen hastaların %2,2'sinde gözlenmiştir.

Hematolojik advers reaksiyonlar (herhangi bir CTCAE derecesi) anemi (%40,8) ve trombositopeniyi (%16,8) içermiştir. CTCAE derecesi 3 ve 4 anemi veya trombositopeni sırasıyla %1,1 ve %3,3 oranında bildirilmiştir.

Hematolojik olmayan en sık üç advers reaksiyon sersemlik hali (%9,2), konstipasyon (%8,7) ve hipertansiyon (%6,5) olmuştur.

Advers reaksiyonlar olarak tanımlanan en sık görülen üç hematoloji dışı laboratuvar anormalliği (herhangi bir CTCAE derecesi) aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme (%26,1), alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme (%22,3) ve hiperkolesterolemi (%20,7) olmuştur. Bir adet CTCAE derece 3 alanin aminotransferaz yükselmesi olayı hariç olmak üzere bunların tümünün CTCAE derece 1 ve 2 olduğu belirlenmiştir.

Uzun dönem güvenlilik, başlangıçta ruksolitiniibe randomize edilen hastalara (n=184; 0,03 ila 43,5 ay maruziyet, medyan maruziyet 18,9 ay) ve kontrol tedavilerinden geçiş yaptıktan sonra ruksolitiniib alan hastalara (n=149; 0,2 ila 33,5 ay maruziyet, medyan maruziyet 12 ay) ait verileri içeren iki faz 3 çalışmanın verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Maruziyet süresi uzadıkça advers olayların kümülatif sıklığı artmış fakat herhangi bir yeni güvenlilik bulgusu ortaya çıkmamıştır. Maruziyet için düzeltme yapıldıktan sonra advers olay oranları genellikle randomize çalışmaların karşılaştırmalı periyotları sırasında gözlenenler ile karşılaştırılabilir olmuştur.

Klinik çalışmalardan bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının tablo özeti

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.

Klinik çalışmalardan bildirilen advers ilaç reaksiyonları (Tablo 1) MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); sıklığı bilinmiyor.

Tablo 1 Faz 3 çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık kategorisi (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Advers ilaç reaksiyonu	MF hastaları için sıklık kategorisi	PV hastaları için sıklık kategorisi
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
İdrar yolu enfeksiyonları ^{a,d}	Çok yaygın	Yaygın
Pnömoni	Yaygın	-
Herpes zoster ^{a,d}	Yaygın	Yaygın
Sepsis	Yaygın	
Tüberküloz ^e	Yaygın olmayan	-
Kan ve lenf sistemi hastalıkları ^{b,d}		
Anemi ^b	-	-
CTCAE ^c derece 4 (<6,5g/ dL)	Çok yaygın	Yaygın olmayan
CTCAE ^c derece 3 (<8- 6,5g/ dL)	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Herhangi bir CTCAE ^c derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Trombositopeni ^b		
CTCAE ^c derece 4 (<25.000/mm ³)	Yaygın	Yaygın olmayan
CTCAE ^c derece 3 (50.000 – 25.000/mm ³)	Yaygın	Yaygın
Herhangi bir CTCAE ^c derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Nötropeni ^b		
CTCAE ^c derece 4 (<500/mm ³)	Yaygın	-

CTCAE ^c derece 3 (<1.000 – 500/mm ³)	Yaygın	-
Herhangi bir CTCAE ^c derecesi	Çok yaygın	-
Kanama (intrakraniyal ve gastrointestinal kanama, morarma ve diğer kanamamalar dahil herhangi bir kanama)	Çok yaygın	Çok yaygın
İntrakraniyal kanama	Yaygın	-
Gastrointestinal kanama	Yaygın	-
Morarma	Çok yaygın	Çok yaygın
Diğer kanama (burun kanaması, prosedür sonrası kanama ve hematüri dahil)	Yaygın	Çok yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Kilo artışı ^a	Çok yaygın	Yaygın
Hiperkolesterolemi ^b CTCAE ^c derece 1 ve 2	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipertrigliseridemi ^b CTCAE ^c derece 1	-	Çok yaygın
Sinir sistemi hastalıkları		
Sersemlik hali ^a	Çok yaygın	Çok yaygın
Baş ağrısı ^a	Çok yaygın	-
Gastrointestinal hastalıkları		
Flatulans ^a	Yaygın	-
Konstipasyon ^a	-	Yaygın
Hepato-bilier hastalıkları		
Alanin aminotransferaz yükselmesi ^b		
CTCAE ^c derece 3 (> 5x – 20 x ULN)	Yaygın	Yaygın olmayan
Herhangi bir CTCAE ^c derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Aspartat aminotransferaz yükselmesi ^b		
Herhangi bir CTCAE ^c derecesi	Çok yaygın	Çok yaygın
Vasküler hastalıkları		
Hipertansiyon ^a	-	Çok yaygın
^a Sıklık, advers olay verilerine dayanmaktadır. - Bir advers ilaç reaksiyonunun (ADR) birden fazla kez görüldüğü bir kişi, o ADR kategorisinde bir kez sayılmıştır. - ADR'ler tedavi devam ederken ya da tedavinin sonlandığı tarihten sonraki 28 güne kadar bildirilmiştir.		
^b Sıklık, laboratuvar verilerine dayanmaktadır. - Bir ADR'nin birden fazla kez görüldüğü bir kişi, o ADR kategorisinde bir kez sayılmıştır. - ADR'ler tedavi devam ederken ya da tedavinin sonlandığı tarihten sonraki 28 güne kadar bildirilmiştir.		
^c Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) Versiyon 3.0; derece 1 = hafif, derece 2 = orta, derece 3 = şiddetli, derece 4 = yaşamı tehdit edici		
^d Bu ADR'ler metinde ele alınmaktadır.		
^e Sıklık, klinik çalışmalarda ruksolitinib uygulanan tüm hastalara dayanmaktadır (N=4755)		

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)

Seçilen advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Anemi

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.

Ruksolitinin 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 düzelterek, 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), JAKAVI tedavisindeki hastaların %60,6'sı ve plasebo uygulanan hastaların %37,7'si randomize tedavi sırasında eritrosit transfüzyonu almıştır. COMFORT-II çalışmasında eritrosit transfüzyonu oranı JAKAVI 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.

Trombositopeni

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/mm³ üzerindeki trombosit sayılarına dönüş için medyan süre 14 gün olmuştur. Randomize periyod boyunca trombosit transfüzyonları, ruksolitinin alan hastaların %4,7'sine ve kontrol rejimleri alan hastaların %4,0'üne uygulanmıştır. Ruksolitinin tedavisindeki hastaların %0,7'si ve kontrol rejimleri alan hastaların %0,9'u trombositopeni nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Çalışmaların randomize periyodu boyunca ruksolitine başlamadan önce trombosit sayısı 100.000/mm³ ila 200.000/mm³ olan hastalarda derece 3 ya da 4 trombositopeni sıklığı, trombosit sayısı >200.000/mm³ 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.

Nötropeni

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 hastalarındaki pivot çalışmaların randomize periyodunda, nötropeni üç hastada bildirilmiş olup (%1,6) bu hastalardan biri CTCAE derece 4 nötropeni geliştirmiştir.

Kanama

Faz 3 pivotal çalışmalarda kanama olayları (intrakranial ve gastrointestinal, morarma ve diğer kanama olayları dahil) ruksolitiniibe 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 ruksolitiniib 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 ruksolitiniib kullanan hastalarda daha sık bildirilmiştir (%11,6'ya karşı %21,3). İntrakranial kanama J ruksolitiniibe maruz kalan hastaların %1'inde ve referans tedavilere maruz kalanların %0,9'unda bildirilmiştir. Gastrointestinal kanama referans tedavilere maruz kalanların %3,1'ine kıyasla ruksolitiniibe maruz kalan hastaların %5'inde bildirilmiştir. Diğer kanama olayları (burun kanaması, prosedür sonrası hemoraji ve hematüri gibi olaylar dahil) ruksolitiniib ile tedavi edilen hastaların %13,3 ve referans tedavilerle tedavi edilenlerin %10,3'ünde bildirilmiştir.

PV hastalarındaki faz 3 çalışmaların karşılaştırmalı periyodunda kanama olayları (intrakranial ve gastrointestinal kanama, morarma ve diğer kanama olaylarını içerir) ruksolitiniib 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, ruksolitiniib 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. Ruksolitiniib uygulanan hastalarda herhangi bir intrakranial kanama ya da gastrointestinal hemoraji olayı bildirilmemiştir. Ruksolitiniib 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), ruksolitiniib 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.

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. Ruksolitiniib ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takibi, zaman içinde sepsis oranında artış yönünde bir eğilim olmadığını göstermiştir.

PV hastalarındaki pivot çalışmaların randomize periyodunda, bir (%0,5) CTCAE derece 3 idrar yolu enfeksiyonu bildirilirken derece 4 idrar yolu enfeksiyonu bildirilmemiştir. Herpes zoster oranı PV hastalarında (%4,3) ve MF hastalarında (%4) benzer olmuştur. PV hastalarında bir CTCAE derece 3 post-herpetik nevralji bildirimini olmuştur.

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 ruksolitiniib ile 0-2 mmHg iken, plasebo kolunda 2-5 mmHg azalma görülmüştür. COMFORT-II çalışmasında, ortalama değerler ruksolitiniib ile tedavi edilen ve kontrol ile tedavi edilen hastalar arasında küçük bir fark göstermiştir.

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

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 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

JAKAVI ile doz aşımaları 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.

Hemodiyaliz JAKAVI eliminasyonunu artırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar, Protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01XE18

Etki mekanizması

Ruksolitinib, Janus İlişkili Kinazlar (JAKs) JAK1 ve JAK2'in selektif bir inhibitörüdür (IC₅₀ 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 yolunu 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 ekspres ettiği için sitokinden bağımsız hale gelen Ba/F3 hücrelerinin proliferasyonunu, 80-320 nM aralığındaki IC₅₀ değerleri ile inhibe eder.

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 supratherapötik 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. JAKAVI başlangıç dozunda trombosit sayısı esas alınmıştır.

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

İkincil sonlanım noktaları dalak hacminde başlangıca göre $\geq\%35$ azalmanın korunduğu süre, toplam semptom skorunda $\geq\%50$ 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 görüntüleme dalak hacminde başlangıca göre $\geq\%35$ küçülme elde eden hastaların oranı olmuştur.

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

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

Tablo 2 COMFORT-I'de 24. haftada ve COMFORT-II'de 48 haftada (ITT) dalak boyutunda başlangıca göre $\geq\%35$ küçülme elde eden hastaların yüzdeleri

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	JAKAVI (N=155)	Plasebo (N=153)	JAKAVI (N=144)	Mevcut En İyi Tedavi (N=72)
Zaman noktaları	24. hafta		48. hafta	
Dalak boyutu $\geq\%35$ 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 var olup olmaması ya da hastalık alt tipi (primer MF, polisitemi vera sonrası MF, esansiyel trombositemi sonrası MF) fark etmeksizin JAKAVI grubundaki hastaların anlamlı derecede daha büyük bir oranı, dalak hacminde başlangıca göre $\geq\%35$ küçülme elde etmiştir.

Tablo 3 JAK mutasyon durumuna göre dalak hacminde başlangıca göre $\geq\%35$ azalma yaşayan hasta yüzdesi (güvenlilik seti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	JAKAVI		Plasebo		JAKAVI		En iyi mevcut tedavi	
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 $\geq\%35$ 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			

JAKAVI tedavisinde en az 24 hafta süreyle dalak yanıtını ($\geq\%35$ 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 JAKAVI grubundaki hastaların %45,9'unda toplam semptom skorunda (MFSAF günlüğü v2.0 kullanılarak ölçülen) 24. haftada başlangıca göre $\geq\%50$ 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 JAKAVI 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. Ruxolitinib kolunda plaseboya göre ölüm riskinde %31'lik bir azalma olmuştur (HR 0,69; %95 GA 0,50-0,96; $p=0,025$).

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'lik 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 ruksolitinin koluna ve 112 hasta BAT koluna randomize edilmiştir. JAKAVI'nin 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).

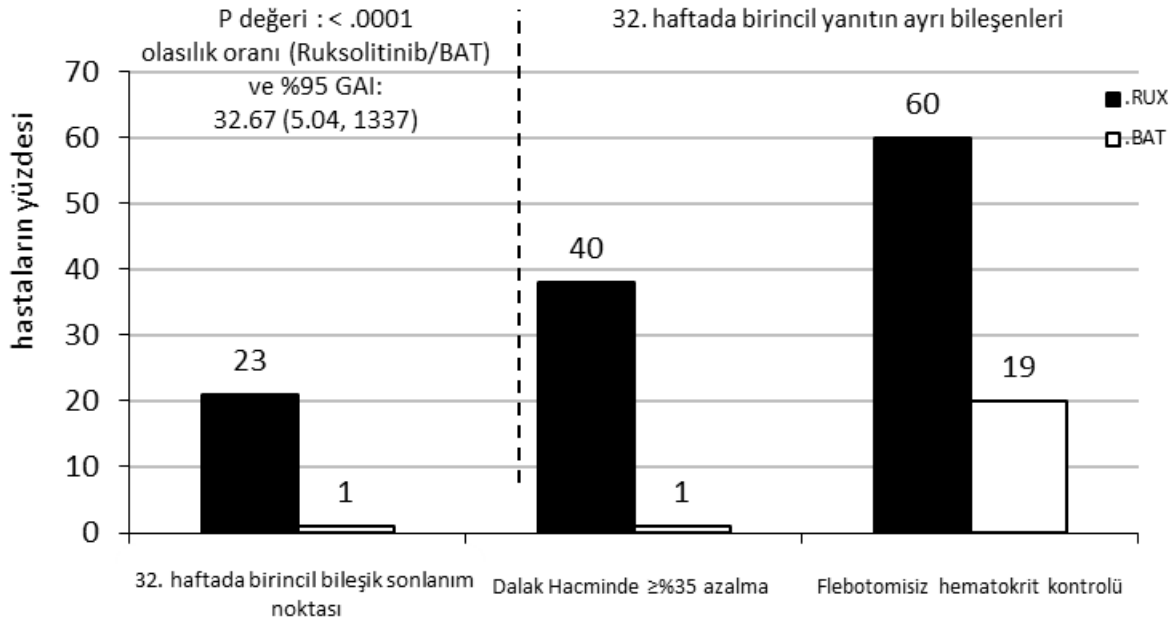
Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık karakteristikleri iki tedavi kolu arasında karşılaştırılabilir niteliktedir. Medyan yaş 60'tır (aralık 33-90 yaş). Ruksolitinin kolundaki hastalarda medyan 8,2 yıl PV tanısı mevcuttur ve bu hastalar önceden medyan olarak yaklaşık 3 yıl süreyle hidroksiüre tedavisi almıştır. Çoğu hastaya (>%80) tarama öncesindeki son 24 haftada en az iki flebotomi uygulanmıştır. Uzun dönem sağkalım ve hastalık komplikasyonlarının insidansına yönelik karşılaştırmalı veri bulunmamaktadır.

Birincil bileşik sonlanım noktasını hem flebotomiye uygunluğun (HCT kontrolü) olmayışı hem de 32. haftada dalak büyüklüğünde başlangıca göre \geq %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 JAKAVI grubundaki hastaların daha yüksek bir oranı birincil bileşik sonlanım noktasına ve bileşenlerinin her birine ulaşmıştır. BAT (%0,9) ile karşılaştırıldığında, JAKAVI ile tedavi edilen hastaların anlamlı derecede daha çoğu (%23) bir birincil yanıtına ulaşmıştır (p<0,0001). Hematokrit kontrolü JAKAVI kolundaki hastaların %60'ında elde edilirken bu oran BAT kolunda %18,8 bulunmuştur ve dalak hacminde \geq %35 azalma, JAKAVI 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 JAKAVI kolunda %23,6 iken BAT kolunda %8,9 bulunmuştur (p=0,0028) ve 48. haftada kalıcı birincil yanıtına ulaşan hastaların oranı JAKAVI 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 \geq %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 sadece JAKAVI kolunda 80. haftada yanıtın kalıcılığına yönelik ek analizler gerçekleştirilmiştir. JAKAVI kolunda 80. haftada veri kesme noktasında hastaların %83'ü tedaviye devam etmekteydi. 32. haftada birincil yanıt elde edilen hastaların %82'si ilk yanıtından sonra yanıtlarını en az 48 hafta süreyle korumuştur.

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 (JAKAVI kolunda %62,2 karşısında BAT kolunda %18,7). 28. haftada tam hematolojik remisyona ulaşan hastaların oranı şeklinde tanımlı ana ikincil sonlanım noktasına da ulaşılmıştır (JAKAVI kolunda %23 karşısında BAT kolunda %5,3).

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 \geq %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 artış 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. Sağlıklı gönüllülerin plazmasında ana EAA'nın %25 ve %11'ini oluşturan iki ana ve etkin metabolit tanımlanmıştır. 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' inhibe etmez ve CYP1A2, CYP2B6 ya da hepatik CYP3A4'n kuvvetli indükleyicisi değildir. In vitro çalışmalara göre ruksolitinib P-gp ve meme kanserine direnç proteini inhibe edebilir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tek ve çoklu doz çalışmalarında doz oransallığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik zellikler

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 derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara ruksolitinibin 25 mg'lık dozunun uygulanmasının ardından ruksolitinibin farmakokinetiği ve farmakodinamiği değerlendirilmiştir. Ruksolitinibin ortalama EAA değeri, karaciğer fonksiyonu normal olan

hastalara oranla hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %87, %28 ve %65 oranlarda artmıştır ve Child-Pugh skorlarına dayalı karaciğer yetmezliği derecesi ile açık bir ilişkinin olmadığını göstermiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda terminal yarılanma ömrü, sağlıklı kontrollere göre uzamıştır (4,1-5 saat karşısında 2,8 saat). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun %50 oranında azaltılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

JAKAVI'nin pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Yaş, cinsiyet ve ırkın etkileri:

Sağlıklı gönüllülerde ruksolitinin farmakokinetiğinde cinsiyet ve yaşa bağlı anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Miyelofibrozisli hastalarda popülasyon farmakokinetiği değerlendirmesinde oral klerens ile hasta yaşı ya da ırkı arasında herhangi belirgin bir ilişki gözlemlenmemiştir. Klerens kadınlarda 17,7 L/saat ve erkeklerde 22,1 L/saat olup gönüllüler arası değişkenlik %39 bulunmuştur. PV hastalarında klerens 12,7 L/saat olup gönüllü arası değişkenlik %42'dir ve PV hastalarındaki popülasyon farmakokinetiği değerlendirmesinde oral klerens ile cinsiyet, hasta yaşı veya ırkı arasında herhangi bir belirgin ilişki görülmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ruksolitinin; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksitesite, üreme toksisitesi çalışmalarında ve bir karsinogenisite çalışmasında değerlendirilmiştir. Tekrarlı doz çalışmalarında ruksolitinin 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. Ruksolitinin nörofarmakolojik etkilerine yönelik bir değerlendirmede herhangi bir etki görülmemiştir.

Jüvenil sıçan çalışmalarında ruksolitinin uygulaması büyüme ve kemik ölçümleri üzerinde etkili olmuştur. ≥ 5 mg/kg/gün dozlarında tedaviye postnatal 7. günde (insanda yenidoğan ile karşılaştırılabilir) başladığında 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 başladığında sıçanlarda kırıklar ve erken terminasyon gözlemlenmiştir. Bağlanmamış EAA değerine dayanılarak, postnatal 7. gün gibi erken bir dönemde tedavi edilen genç 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 başladığında genellikle daha şiddetli olmuştur. Kemik gelişimi dışında genç sıçanlarda ruksolitinin etkisi yetişkin sıçanlardakine benzer olmuştur. Yavru sıçanlar, yetişkin sıçanlara göre ruksolitinin toksisitesine karşı daha hassastır.

Ruksolitinin, 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 sığınlarda 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

Mikrokristalin selüloz

Magnezyum stearat

Koloidal susuz silika

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Hidroksipropilselüloz

Povidon

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PCTFE blister ambalajlar

Ambalaj büyüklüğü: 14, 56 ve 168 tablet içeren blister ambalaj

Blister ambalajlar ısıyla kapatılabilir lakla kaplanmış alüminyum folyoyla kapatılmıştır

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık / Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2019/240

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2019

Ruhsat yenileme tarihi: 09.06.2020

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ: