ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като хемифумарат).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 67,87 mg лактоза (като монохидрат).

Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като хемифумарат).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 135,74 mg лактоза (като монохидрат).

Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като хемифумарат).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 203,62 mg лактоза (като монохидрат).

Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като хемифумарат).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 271,49 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
Бели до почти бели кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна и без надпис от другата страна, с диаметър приблизително 7,5 mm.

Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
Бели до почти бели кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна и без надпис от другата страна, с диаметър приблизително 9,3 mm.

Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
Бели до почти бели, продълговати таблетки, с вдлъбнато релефно означение „15“ от едната страна и без надпис от другата страна, с ширина приблизително 7 mm и дължина приблизително 15,2 mm.

Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
Бели до почти бели, продълговати таблетки, с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна и без надпис от другата страна, с ширина приблизително 7,4 mm и дължина приблизително 16,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Миелофиброза (МФ)
Руксолитиниб Zentiva е показан за лечение на свързани със заболяването спленомегалия или симптоми при възрастни пациенти с първична миелофиброза (известна също като хронична идиопатична миелофиброза), миелофиброза след полицитемия вера или миелофиброза след есенциална тромбоцитемия.

Полицитемия вера (ПВ)
Руксолитиниб Zentiva е показан за лечение на възрастни пациенти с полицитемия вера, които са резистентни или имат непоносимост към лечение с хидроксиурея.

Реакция на присадката срещу приемателя (Graft versus host disease, GvHD)

Остра GvHD
Руксолитиниб Zentiva е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 28 дни и по-големи с остра реакция на присадката срещу приемателя, които имат неадекватен отговор към кортикостероиди или други системни терапии (вж. точка 5.1).

Хронична GvHD
Руксолитиниб Zentiva е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи с хронична реакция на присадката срещу приемателя, които имат неадекватен отговор към кортикостероиди или други системни терапии (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Руксолитиниб Zentiva трябва да се започне от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

Преди да се започне лечение с Руксолитиниб Zentiva трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити.

Пълната кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити, трябва да се проследява на всеки 2 до 4 седмици, докато дозата на Руксолитиниб Zentiva стане постоянна и когато е клинично показано след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

Начална доза
Миелофиброза (МФ)
Препоръчителната начална доза Руксолитиниб Zentiva при МФ е въз основа на тромбоцитния брой (вж. Таблица 1):

Таблица 1 Начални дози при миелофиброза

Тромбоцитен брой	**Начална доза**
Над 200 000/mm^3	20 mg два пъти дневно
100 000 до 200 000/mm^3	15 mg два пъти дневно
75 000 до под 100 000/mm^3	10 mg два пъти дневно

Тромбоцитен брой	Начална доза
50 000 до под 75 000/mm^3	5 mg два пъти дневно

Полицитемия вера (ПВ)
Препоръчителната начална доза Руксолитиниб Zentiva при ПВ е 10 mg два пъти дневно.

Реакция на присадката срещу приемателя (GvHD)
Препоръчителната начална доза Руксолитиниб Zentiva при остра и хронична GvHD е въз основа на възрастта (вж. Таблици 2 и 3):

Таблица 2 Начални дози при остра реакция на присадката срещу приемателя

Възрастова група	Начална доза
12 години и повече	10 mg два пъти дневно
6 години до под 12 години	5 mg два пъти дневно
28 дни до под 6 години	8 mg/m^2 два пъти дневно

Таблица 3 Начални дози при хронична реакция на присадката срещу приемателя

Възрастова група	Начална доза
12 години и повече	10 mg два пъти дневно
6 години до под 12 години	5 mg два пъти дневно
6 месеца до под 6 години	8 mg/m^2 два пъти дневно

Тези начални дози при GvHD може да се прилагат при пациенти, които могат да приемат таблетките цели.

Руксолитиниб Zentiva таблетки не са подходящи за пациенти, които не могат да гълтат таблетките цели, както и за деца на възраст под 6 години. За пациенти, които не могат да гълтат таблетките цели, може да се предлагат други лекарствени форми под различни търговски наименования. За указания относно началната доза вижте продуктовата информация на съответната лекарствена форма.

Руксолитиниб Zentiva може да се добави към кортикостероиди и/или инхибитори на калциневрин (CNIs).

Промяна на дозата
Дозата може да се титрира въз основа на ефикасността и безопасността.

Миелофиброза и полицитемия вера
Ако се прецени, че ефикасността е недостатъчна, а кръвните показатели са адекватни, дозата може да се повиши с максимум 5 mg два пъти дневно до максимална доза 25 mg два пъти дневно.

Началната доза не трябва да се повишава в рамките на първите четири седмици от лечението, а след това на интервали не по-малки от 2 седмици.

Лечението трябва да се преустанови при тромбоцитен брой под 50 000/mm^3 или абсолютен неутрофилен брой под 500/mm^3. При ПВ лечението също трябва да се преустанови при хемоглобин под 8 g/dl. След възстановяване на кръвните показатели над тези нива, приложението може да се поднови при доза 5 mg два пъти дневно и постепенно да се повиши при внимателно проследяване на пълната кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити.

При спадане на тромбоцитния брой по време на лечението, трябва да се обмисли намаляване на дозата, както е посочено в Таблица 4, като целта е да се избегне прекъсване на приложението поради тромбоцитопения.

Таблица 4 Препоръки за дозиране при пациенти с МФ с тромбоцитопения

	Доза по време на спад на тромбоцитите				
	25 mg два пъти дневно	20 mg два пъти дневно	15 mg два пъти дневно	10 mg два пъти дневно	5 mg два пъти дневно
Тромбоцитен брой	**Нова доза**				
100 000 до <125 000/mm^3	20 mg два пъти дневно	15 mg два пъти дневно	Без промяна	Без промяна	Без промяна
75 000 до <100 000/mm^3	10 mg два пъти дневно	10 mg два пъти дневно	10 mg два пъти дневно	Без промяна	Без промяна
50 000 до <75 000/mm^3	5 mg два пъти дневно	5 mg два пъти дневно	5 mg два пъти дневно	5 mg два пъти дневно	Без промяна
Под 50 000/mm^3	Спиране	Спиране	Спиране	Спиране	Спиране

При ПВ също трябва да се обмисли намаляване на дозата, ако хемоглобинът спадне под 12 g/dl и е препоръчително, ако спадне под 10 g/dl.

Реакция на присадката срещу приемателя
Може да е необходимо намаляване на дозата и временно прекъсване на лечението при пациенти с GvHD с тромбоцитопения, неутропения или повишен общ билирубин след стандартно поддържащо лечение, включващо растежни фактори, антиинфекциозно лечение и кръвопреливане. Препоръчва се намаляване на дозата с едно ниво (от 10 mg два пъти дневно на 5 mg два пъти дневно или от 5 mg два пъти дневно на 5 mg един път дневно). При пациенти, които не понасят добре Руксолитиниб Zentiva в доза 5 mg веднъж дневно, лечението трябва да се прекъсне. Подробни препоръки за дозиране са дадени в Таблица 5.

Таблица 5 Препоръки за дозиране по време на лечение с руксолитиниб при пациенти с GvHD с тромбоцитопения, неутропения или повишен общ билирубин

Лабораторни показатели	**Препоръчителна доза**
Брой тромбоцити <20 000/mm^3	Намалете дозата Руксолитиниб Zentiva с едно ниво. Ако броят тромбоцити остане ≥20 000/mm^3 в рамките на седем дни, дозата може да се повиши до първоначалното дозово ниво, в противен случай поддържайте намалената доза.
Брой тромбоцити <15 000/mm^3	Спрете Руксолитиниб Zentiva до достигане на брой тромбоцити ≥20 000/mm^3, след това възобновете приема като понижите дозата с едно ниво.
Абсолютен брой неутрофили (АБН) ≥500/mm^3 до <750/mm^3	Намалете Руксолитиниб Zentiva с едно дозово ниво. Възобновете приема при първоначалното дозово ниво, ако АБН >1 000/mm^3.
Абсолютен брой неутрофили <500/mm^3	Спрете Руксолитиниб Zentiva до достигане на АБН >500/mm^3, след това възобновете приема като понижите с едно дозово ниво. Ако АБН е >1 000/mm^3, приемът може да се възобнови при първоначалното дозово ниво.
Повишен общ билирубин, който не е причинен от GvHD (без чернодробна GvHD)	>3,0 до 5,0 × горна граница на нормата (ГГН): Продължете Руксолитиниб Zentiva като понижите с едно дозово ниво до достигане ≤3,0 × ГГН.

Лабораторни показатели	**Препоръчителна доза**
	>5,0 до 10,0 × ГГН: Спрете Руксолитиниб Zentiva до 14 дни до достигане на общ билирубин ≤3,0 × ГГН. Ако общият билирубин е ≤3,0 × ГГН, приемът може да се възобнови с настоящата доза. Ако не е ≤3,0 × ГГН след 14 дни, възобновете приема като понижите с едно дозово ниво.
	>10,0 × ГГН: Спрете Руксолитиниб Zentiva до достигане на общ билирубин ≤3,0 × ГГН, след това възобновете приема като понижите с едно дозово ниво.
Повишен общ билирубин, който е причинен от GvHD (с чернодробна GvHD)	>3,0 × ГГН: Продължете Руксолитиниб Zentiva като понижите с едно дозово ниво до достигане на общ билирубин ≤3,0 × ГГН.

Коригиране на дозата при съпътстващо приложение на силни CYP3A4 инхибитори или двойни CYP2C9/3A4 инхибитори
Когато руксолитиниб се прилага със силни CYP3A4 инхибитори или двойни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4 ензимите (напр. флуконазол), цялата доза на руксолитиниб трябва да се намали приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 4.5). Съпътстващата употреба на руксолитиниб с флуконазол, приложен в дози по-високи от 200 mg дневно, трябва да се избягва.

Специални популации

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) препоръчителната начална доза при пациенти с МФ, ПВ и GvHD, въз основа на тромбоцитния брой, трябва да бъде намалена приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани с оглед безопасността и ефикасността по време на лечението с руксолитиниб (вж. точка 4.4).

Има ограничени данни, за да се определят най-добрите възможности за дозиране при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализа.
Фармакокинетични/фармакодинамични симулации, базирани на наличните данни в тази популация, предполагат началната доза при пациенти с МФ с ТБН на хемодиализа да е единична доза 15 до 20 mg или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал, след диализата, само в деня на хемодиализата. Единична доза 15 mg се препоръчва при пациенти с МФ с тромбоцитен брой между 100 000/mm^3 и 200 000/mm^3. Единична доза 20 mg или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал, се препоръчват при пациенти с МФ с тромбоцитен брой >200 000/mm^3. Следващите дози (еднократно приложение или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал) трябва да се прилагат само в дните за хемодиализа, след диализата.

Препоръчителната начална доза при пациенти с ПВ с ТБН на хемодиализа е единична доза 10 mg или две дози по 5 mg, приложени през 12-часов интервал, след диализата, само в деня на хемодиализата. Тези препоръки за дозиране са базирани на симулации и всяко коригиране на дозата при ТБН трябва да се прави при внимателно следене на безопасността и ефикасността при отделните пациенти. Липсват данни относно приложението при пациенти на перитонеална диализа или продължителна вено-венозна хемофилтрация (вж. точка 5.2).

Липсват данни при пациенти с GvHD с ТБН.

Чернодробно увреждане
При пациентите с МФ с някакво чернодробно увреждане препоръчителната начална доза, базирана на тромбоцитния брой, трябва да се намали приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно. Следващите дози трябва да бъдат коригирани при внимателно проследяване на безопасността и ефикасността. Препоръчителната начална доза е 5 mg два пъти дневно при пациенти с ПВ. Дозата на руксолитиниб може да се титрира, за да се намали риска от цитопения (вж. точка 4.4).

При пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, което не е свързано с GvHD, началната доза руксолитиниб трябва да бъде с 50% по-ниска (вж. точка 5.2).

При пациенти с GvHD, със засегнат черен дроб и повишен общ билирубин до >3 × ГГН, трябва по-често да се проследява кръвната картина за токсичност и се препоръчва намаляване на дозата с едно дозово ниво.

Старческа възраст (≥65 години)
Не се препоръчва допълнително коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на руксолитиниб при деца и юноши на възраст до 18 години с МФ и ПВ не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Спиране на лечението
Лечението на МФ и ПВ може да продължава дотогава, докато оценката на съотношението полза/риск остава положителна. Въпреки това, лечението трябва да бъде спряно след 6 месеца, ако не се наблюдава намаляване на размера на слезката или подобрение на симптомите след започване на терапията.

Препоръчва се при пациентите, които са показали някаква степен на клинично подобрение, лечението с руксолитиниб да бъде спряно, ако при пациентите се запазва увеличен размер на слезката с 40% спрямо изходния (равно приблизително на 25% увеличение на обема на слезката) и ако пациентите вече не показват осезателно подобрение на симптомите, свързани със заболяването.

При GvHD, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата Руксолитиниб Zentiva при пациенти с отговор към лечението и след спиране приема на кортикостероиди. Препоръчва се намаляване на дозата Руксолитиниб Zentiva с 50% на всеки два месеца. Ако отново се появят признаци или симптоми на GvHD по време на или след намаляване на дозата Руксолитиниб Zentiva, трябва да се обмисли повишаване на дозата.

Начин на приложение
Руксолитиниб Zentiva се приема перорално, със или без храна.

Ако се пропусне една доза, пациентът не трябва да взема допълнителна доза, но трябва да приеме следващата предписана доза в обичайното време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Лечението с руксолитиниб може да предизвика хематологични нежелани лекарствени реакции, включително тромбоцитопения, анемия и неутропения. Преди започване на лечението с

Руксолитиниб Zentiva трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити. Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с МФ с тромбоцитен брой под 50 000/mm^3 или абсолютен неутрофилен брой под 500/mm^3 (вж. точка 4.2).

Установено е, че пациенти с МФ с нисък тромбоцитен брой (<200 000/mm^3) при започване на лечението е по-вероятно да развият тромбоцитопения по време на лечението.

Тромбоцитопенията като цяло е обратима и обикновено се преодолява при намаляване на дозата или временно спиране на руксолитиниб (вж. точки 4.2 и 4.8). Независимо от това, когато е клинично показано, може да се наложи трансфузия на тромбоцитна маса.

При пациентите, които развият анемия, може да се наложи хемотрансфузия. Също така при пациентите, развиващи анемия, може да има нужда да се обмисли промяна на дозата или прекъсване на лечението.

Пациентите с хемоглобин под 10,0 g/dl при започване на лечението са изложени на по-висок риск от спадане на хемоглобина под 8,0 g/dl по време на лечението спрямо пациентите с по-висок изходен хемоглобин (79,3% спрямо 30,1%). При пациентите с изходен хемоглобин под 10,0 g/dl се препоръчва по-често мониториране на хематологичните показатели и по-внимателно проследяване за поява на признаци и симптоми на свързани с руксолитиниб нежелани лекарствени реакции.

Неутропенията (абсолютен неутрофилен брой <500) като цяло е обратима и може да се преодолее чрез временно спиране на руксолитиниб (вж. точки 4.2 и 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се проследява, когато е клинично показано и ако е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.8).

Инфекции

При пациентите на лечение с руксолитиниб се наблюдава развитие на сериозни бактериални, микобактериални, гъбични, вирусни и други опортюнистични инфекции. Пациентите трябва да бъдат оценени по отношение на риска за развитие на сериозни инфекции. Лекарите трябва внимателно да наблюдават пациентите на лечение с Руксолитиниб Zentiva за признаци и симптоми на инфекции и бързо да започнат подходящо лечение. Лечението с Руксолитиниб Zentiva не трябва да се започва, докато активните сериозни инфекции не отминат.

Съобщава се за случаи на туберкулоза при пациенти, приемащи руксолитиниб. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на активна или неактивна (“латентна”) туберкулозна инфекция, съгласно местните препоръки. Това може да включва анамнеза, възможни предшестващи контакти с болни от туберкулоза и/или съответните скринингови тестове като белодробна рентгенография, туберкулинов тест и/или интерферон-гама базирани тестове. Предписващите лечението трябва да имат предвид риска от наличие на фалшиво отрицателни резултати от туберкулиновия кожен тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Съобщава се за нарастване на хепатит В вирусния товар (HBV-ДНК титъра), свързано или не с повишаване на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата, при пациенти с хронична HBV инфекция, приемащи руксолитиниб. Препоръчва се скрининг за HBV преди започване на лечението с Руксолитиниб Zentiva. Пациентите с хронична HBV инфекция трябва да бъдат лекувани и проследявани съгласно клиничните ръководства.

Херпес зостер

Лекарите трябва да обучат пациентите относно ранните признаци и симптоми на херпес зостер, съветвайки ги да започнат лечение възможно най-скоро.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия

Съобщава се за случаи на прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) при лечение с руксолитиниб. Лекарите трябва да бъдат особено бдителни за симптоми, насочващи към ПМЛ, които пациентите може да не забележат (напр. когнитивни, неврологични или психични симптоми или признаци). Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на нови или влошаване на наличните симптоми/признаци и ако се появят такива симптоми/признаци, трябва да бъдат насочени към невролог, където да бъдат проведени съответните изследвания за ПМЛ. Ако се подозира ПМЛ, по-нататъшното приложение трябва да се прекрати до изключване на ПМЛ.

Отклонения в липидите/повишаване на липидите

Лечението с руксолитиниб е свързано с повишаване на отделните липидни показатели, включително на общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-холестерол), липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол) и триглицеридите. Препоръчва се проследяване на липидите и лечение на дислипидемията, съгласно клиничните ръководства.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдаван по-висок процент на MACE, дефиниран като сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт (МИ) с нелетален изход и инсулт с нелетален изход, при употребата на тофацитиниб спрямо инхибиторите на тумор некротизиращ фактор (TNF).

За MACE се съобщава при пациенти, приемащи руксолитиниб. Преди започване или продължаване на лечението с Руксолитиниб Zentiva трябва да се преценят ползите и рисковете за индивидуалния пациент, особено при пациентите на възраст 65 и повече години, пациентите, които понастоящем са или дълго време са били пушачи, както и при пациентите с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори.

Тромбоза

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавана по-висока, зависима от дозата честота на венозни тромбоемболични събития (ВТС), включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) при употребата на тофацитиниб спрямо TNF-инхибитори.

Съобщава се за събития на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) при пациенти, приемащи руксолитиниб. При пациенти с МФ и ПВ, лекувани с руксолитиниб в клинични проучвания, честотата на тромбоемболични събития е сходна при пациентите, лекувани с руксолитиниб, и пациентите, приемащи контролното лекарство.

Преди започване или продължаване на лечението с Руксолитиниб Zentiva трябва да се преценят ползите и рисковете за индивидуалния пациент, особено при пациентите със сърдечносъдови рискови фактори (вж. също раздел „Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)“ в точка 4.4).

Пациентите със симптоми на тромбоза трябва незабавно да бъдат оценени и лекувани по подходящ начин.

Втори първични злокачествени заболявания

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава по-висок процент на възникване на злокачествени заболявания, особено рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (НМРК), при употребата на тофацитиниб спрямо TNF-инхибитори.

За лимфом и други злокачествени заболявания се съобщава при пациенти, приемащи JAK-инхибитори, включително руксолитиниб.

Съобщава се за случаи на немеланомен рак на кожата (НМРК), включително базалноклетъчен, сквамозноклетъчен и Merkel-клетъчен карцином, при пациенти, лекувани с руксолитиниб. Повечето от пациентите с МФ и ПВ са имали анамнеза за продължително лечение с хидроксиурея и предшестващи НМРК или премалигнени кожни лезии. Препоръчва се периодичен преглед на кожата при пациентите с повишен риск от рак на кожата.

Специални популации

Бъбречно увреждане
Началната доза на Руксолитиниб Zentiva трябва да бъде намалена при пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане. При пациентите с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа началната доза трябва да бъде базирана на тромбоцитния брой при пациенти с МФ, а при пациенти с ПВ препоръчителната начална доза е единична доза 10 mg (вж. точка 4.2). Следващите дози (единична доза 20 mg или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал, при пациенти с МФ; единична доза 10 mg или две дози по 5 mg, приложени през 12-часов интервал, при пациенти с ПВ) трябва да се прилагат само в дните за хемодиализа, след диализата. Допълнителното коригиране на дозата трябва да се направи при внимателно следене на безопасността и ефикасността. При пациенти с GvHD с тежка степен на бъбречно увреждане началната доза Руксолитиниб Zentiva трябва да бъде намалена приблизително с 50% (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Началната доза на Руксолитиниб Zentiva трябва да бъде намалена приблизително с 50% при пациенти с МФ и ПВ с чернодробно увреждане. По-нататъшното коригиране на дозата трябва да се базира на безопасността и ефикасността на лекарствения продукт. При пациенти с GvHD с чернодробно увреждане, което не е свързано с GvHD, началната доза Руксолитиниб Zentiva трябва да се намали приблизително с 50% (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациентите с диагностицирано чернодробно увреждане трябва по време на лечението с руксолитиниб да се изследва пълна кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити, която да се проследява поне на една до две седмици в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с руксолитиниб и когато е клинично показано след това, след стабилизиране на чернодробната функция и показателите в пълната кръвна картина.

Взаимодействия

Ако Руксолитиниб Zentiva се прилага със силни CYP3A4 инхибитори или двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 ензимите (напр. флуконазол), дозата на Руксолитиниб Zentiva трябва да се намали приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно (вж. точки 4.2 и 4.5).

Препоръчва се по-често проследяване (напр. два пъти седмично) на хематологичните показатели и на клиничните признаци и симптоми на нежелани лекарствени реакции, свързани с руксолитиниб, по време на лечение със силен CYP3A4 инхибитор или двойни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4 ензимите.

Съпътстващото приложение на циторедуктивно лечение с руксолитиниб се свързва с контролируеми цитопении (вж. точка 4.2 за коригиране на дозата при цитопении).

Ефекти на отнемането

След прекъсване или спиране на лечението с Руксолитиниб Zentiva, симптомите на МФ могат да се появят отново след около една седмица. Има случаи на пациенти, преустановили лечението с руксолитиниб, които са получили сериозни нежелани събития, особено при остро интеркурентно заболяване. Не е установено дали рязкото спиране на лечението с руксолитиниб е допринесло за появата на тези събития. Освен ако не е необходимо рязко прекъсване на лечението, може да се има предвид постепенно намаляване на дозата на Руксолитиниб Zentiva, въпреки че ефектът от постепенното намаляване на дозата не е доказан.

Помощни вещества с известно действие

Руксолитиниб Zentiva съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Руксолитиниб се елиминира чрез метаболизъм, катализиран от CYP3A4 и CYP2C9. Следователно, лекарствените продукти, които потискат тези ензими, могат да повишат експозицията на руксолитиниб.

Взаимодействия, водещи до намаляване на дозата на руксолитиниб

Инхибитори на CYP3A4
Силни инхибитори на CYP3A4 (като например, но не само боцепревир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, ритонавир, мибефрадил, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол)
При здрави доброволци едновременното приложение на руксолитиниб (единична доза 10 mg) със силния CYP3A4 инхибитор кетоконазол води до повишаване на C_{max} и AUC на руксолитиниб съответно с 33% и 91%, отколкото при самостоятелно приложение на руксолитиниб. Времето на полуживот е удължено от 3,7 на 6,0 часа при едновременно приложение с кетоконазол.

При приложение на руксолитиниб със силни CYP3A4 инхибитори дозата на руксолитиниб трябва да се намали приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани (напр. два пъти седмично) за появата на цитопения, а дозата да се титрира въз основа на безопасността и ефикасността (вж. точка 4.2).

Двойни CYP2C9 и CYP3A4 инхибитори
При здрави доброволци едновременното приложение на руксолитиниб (10 mg единична доза) с двойния CYP2C9 и CYP3A4 инхибитор флуконазол, води до повишаване на C_{max} и AUC на руксолитиниб съответно с 47% и 232% в сравнение със самостоятелно приложение на руксолитиниб.

Трябва да се обмисли 50% намаляване на дозата при употребата на лекарствени продукти, които са двойни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4 ензимите (напр. флуконазол). Избягвайте

съпътстващата употреба на руксолитиниб с флуконазол, приложен в дози по-високи от 200 mg дневно.

Ензимни индуктори

CYP3A4 индуктори (като например, но не само авасимиб, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампин (рифампицин), жълт кантарион (Hypericum perforatum))
Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени и дозата да бъде титрирана въз основа на безопасността и ефикасността (вж. точка 4.2).

При здрави индивиди прилагането на руксолитиниб (единична доза 50 mg) след мощния CYP3A4 индуктор рифампицин (600 mg дневна доза в продължение на 10 дни) води до AUC на руксолитиниб със 70% по-ниска, отколкото при самостоятелно приложение на руксолитиниб. Експозицията на активните метаболити на руксолитиниб е непроменена. Като цяло фармакодинамичната активност на руксолитиниб е подобна, което предполага, че CYP3A4 индукцията има минимален ефект върху фармакодинамиката. Все пак, това може да е свързано с високата доза на руксолитиниб, водеща до фармакодинамични ефекти близо до E_{max}. Възможно е при отделни пациенти да е необходимо повишаване на дозата на руксолитиниб, при започване на лечение със силни ензимни индуктори.

Други взаимодействия, засягащи руксолитиниб, които трябва да се имат предвид

Слаби или умерени CYP3A4 инхибитори (като например, но не само ципрофлоксацин, еритромицин, ампренавир, атазанавир, дилтиазем, циметидин)
При здрави индивиди едновременното приложение на руксолитиниб (единична доза 10 mg) с еритромицин 500 mg два пъти дневно в продължение на четири дни води до повишаване на C_{max} и AUC на руксолитиниб съответно с 8% и 27%, отколкото при самостоятелно приложение на руксолитиниб.

Не се препоръчва коригиране на дозата при едновременно приложение на руксолитиниб със слаби до умерени CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин). Независимо от това, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за появата на цитопения при започване на лечение с умерен CYP3A4 инхибитор.

Ефекти на руксолитиниб върху други лекарствени продукти

Вещества, които се транспортират от P-гликопротеин или други транспортери
Руксолитиниб може да инхибира P-гликопротеина и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) в червата. Това може да доведе до повишена системна експозиция на субстрати на тези транспортери като например дабигатран етексилат, циклоспорин, розувастатин и евентуално дигоксин. Препоръчва се терапевтичен лекарствен мониторинг (ТЛМ) или клиничен мониторинг на засегнатите вещества.

Възможно е потенциалното инхибиране на P-gp и BCRP в червата да се минимизира, ако времето между отделните приложения е колкото се може по-дълго.

Проучване при здрави доброволци показва, че руксолитиниб не потиска метаболизма на приетия перорално субстрат на CYP3A4 мидазолам. Следователно, не се очаква увеличение на експозицията на субстратите на CYP3A4, при комбинирането им с руксолитиниб. Друго проучване при здрави доброволци показва, че руксолитиниб не повлиява фармакокинетиката на пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел. Следователно, не се очаква компрометиране на ефикасността на тази комбинация, при съвместно приложение с руксолитиниб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на руксолитиниб при бременни жени.

Проучванията при животни показват, че руксолитиниб е ембриотоксичен и фетотоксичен. Не е наблюдавана тератогенност при плъхове и зайци. Независимо от това, тъй като границите на експозицията са били ниски спрямо най-високата клинична доза, получените резултати са с ограничено значение при хора (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Като превантивна мярка, употребата на руксолитиниб по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Руксолитиниб Zentiva. Ако възникне бременност по време на лечението с Руксолитиниб Zentiva, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск индивидуално при всеки случай, като се имат предвид потенциалните рискове за плода (вж. точка 5.3).

Кърмене

Руксолитиниб Zentiva не трябва да се използва по време на кърмене (вж. точка 4.3) и поради тази причина при започване на лечение кърменето трябва да се спре. Не е известно дали руксолитиниб и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват, че руксолитиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на руксолитиниб върху фертилитета при хора. По време на проучванията при животни не е наблюдавано повлияване на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Руксолитиниб няма или има пренебрежим седативен ефект. Независимо от това, пациентите, които чувстват замаяност след приема на Руксолитиниб Zentiva, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Миелофиброза
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са тромбоцитопения и анемия. Хематологичните нежелани лекарствени реакции (всякаква степен по Общите терминологични критерии за нежелани събития [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE]) включват анемия (83,8%), тромбоцитопения (80,5%) и неутропения (20,8%).

Анемията, тромбоцитопенията и неутропенията са дозозависими.

Трите най-чести нехематологични нежелани лекарствени реакции са образуване на синини (33,3%), друго кървене (включително епистаксис, постпроцедурна хеморагия и хематурия) (24,3%) и замаяност (21,9%).

Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани реакции, са повишена аланин аминотрансфераза (40,7%), повишена аспартат аминотрансфераза (31,5%) и хипертриглицеридемия (25,2%). В клинични проучвания фаза 3 при МФ не са наблюдавани нито хипертриглицеридемия или повишена аспартат аминотрансфераза степен 3 или 4 по CTCAE, нито повишена аланин аминотрансфераза или хиперхолестеролемия степен 4 по CTCAE.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 30,0% от пациентите.

Полицитемия вера
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са анемия и повишена аланин аминотрансфераза.

Хематологичните нежелани реакции (всякаква степен по CTCAE) включват анемия (61,8%), тромбоцитопения (25,0%) и неутропения (5,3%). Анемия и тромбоцитопения степен 3 или 4 по CTCAE се съобщават съответно при 2,9% и 2,6% от пациентите.

Трите най-чести нехематологични нежелани реакции са повишено телесно тегло (20,3%), замаяност (19,4%) и главоболие (17,9%).

Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения (всякаква степен по CTCAE), идентифицирани като нежелани реакции, са повишена аланин аминотрансфераза (45,3%), повишена аспартат аминотрансфераза (42,6%) и хиперхолестеролемия (34,7%). Няма наблюдавано повишение степен 4 по CTCAE на аланин аминотрансфераза или хиперхолестеролемия, и има един случай на повишение степен 4 по CTCAE на аспартат аминотрансферазата.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 19,4% от пациентите.

Остра GvHD
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в REACH2 (възрастни пациенти и юноши) са тромбоцитопения, анемия, неутропения, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в сборната група педиатрични пациенти (юноши от REACH2 и педиатрични пациенти от REACH4) са анемия, неутропения, повишена аланин аминотрансфераза, хиперхолестеролемия и тромбоцитопения.

Хематологичните лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции в REACH2 (възрастни пациенти и юноши) и в сборната група педиатрични пациенти (REACH2 и REACH4), включват съответно тромбоцитопения (85,2% и 55,1%), анемия (75,0% и 70,8%) и неутропения (65,1% и 70,0%). Анемия степен 3 е съобщавана при 47,7% от пациентите в REACH2 и при 45,8% от пациентите в сборната педиатрична група. Тромбоцитопения степен 3 и степен 4 е съобщавана съответно при 31,3% и 47,7% от пациентите в REACH2 и при 14,6% и 22,4% от пациентите в сборната педиатрична група. Неутропения степен 3 и степен 4 е съобщавана съответно при 17,9% и 20,6% от пациентите в REACH2 и при 32,0% и 22,0% от пациентите в сборната педиатрична група.

Най-честите нехематологични нежелани лекарствени реакции в REACH2 (възрастни пациенти и юноши) и в сборната група педиатрични пациенти (REACH2 и REACH4) са съответно инфекция с цитомегаловирус (CMV) (32,3% и 31,4%), сепсис (25,4% и 9,8%), инфекция на пикочните пътища (17,9% и 9,8%), хипертония (13,4% и 17,6%) и гадене (16,4% и 3,9%).

Най-честите нехематологични лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции в REACH2 (възрастни пациенти и юноши) и в сборната група педиатрични пациенти (REACH2 и REACH4) са съответно повишена аланин аминотрансфераза

(54,9% и 63,3%), повишена аспартат аминотрансфераза (52,3% и 50,0%) и хиперхолестеролемия (49,2% и 61,2%). Повечето са били степен 1 и 2, въпреки че повишена аланин аминотрансфераза степен 3 е съобщавана при 17,6% от пациентите в REACH2 и при 27,3% от пациентите в сборната педиатрична група.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 29,4% от пациентите в REACH2 и при 21,6% от пациентите в сборната педиатрична група.

Хронична GvHD
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в REACH3 (възрастни пациенти и юноши) са анемия, хиперхолестеролемия и повишена аспартат аминотрансфераза. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в сборната група педиатрични пациенти (юноши от REACH3 и педиатрични пациенти от REACH5) са неутропения, хиперхолестеролемия и повишена аланин аминотрансфераза.

Хематологичните лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции в REACH3 (възрастни пациенти и юноши) и в сборната група педиатрични пациенти (REACH3 и REACH5), включват съответно анемия (68,6% и 49,1%), неутропения (36,2% и 59,3%) и тромбоцитопения (34,4% и 35,2%). Анемия степен 3 е съобщавана при 14,8% от пациентите в REACH3 и при 17,0% от пациентите в сборната педиатрична група. Неутропения степен 3 и степен 4 е съобщавана съответно при 9,5% и 6,7% от пациентите в REACH3 и съответно при 17,3% и 11,1% от пациентите в сборната педиатрична група. Тромбоцитопения степен 3 и степен 4 е съобщавана съответно при 5,9% и 10,7% от възрастните пациенти и юноши в REACH3 и съответно при 7,7% и 11,1% от пациентите в сборната педиатрична група.

Най-честите нехематологични нежелани лекарствени реакции в REACH3 (възрастни пациенти и юноши) и в сборната група педиатрични пациенти (REACH3 и REACH5) са съответно хипертония (15,0% и 14,5%) и главоболие (10,2% и 18,2%).

Най-честите нехематологични лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции в REACH3 (възрастни пациенти и юноши) и в сборната група педиатрични пациенти (REACH3 и REACH5), са хиперхолестеролемия (52,3% и 54,9%), повишена аспартат аминотрансфераза (52,2% и 45,5%) и повишена аланин аминотрансфераза (43,1% и 50,9%). Повечето са били степен 1 и 2 обаче в сборната група педиатрични пациенти са съобщени лабораторни отклонения степен 3, включващи повишена аланин аминотрансфераза (14,9%) и повишена аспартат аминотрансфераза (11,5%).

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 18,1% от пациентите в REACH3 и при 14,5% от пациентите в сборната педиатрична група.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на руксолитиниб при пациенти с МФ е оценена чрез данни от дългосрочно проследяване от две проучвания фаза 3 (COMFORT-I и COMFORT-II), включително данни от пациенти, които първоначално са рандомизирани на руксолитиниб (n=301), и пациенти, които са преминали на руксолитиниб след прехвърляне от контролни лечения (n=156). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с МФ, е 30,5 месеца (диапазон 0,3 до 68,1 месеца).

Безопасността на руксолитиниб при пациенти с ПВ е оценена чрез данни от дългосрочно проследяване от две проучвания фаза 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), включително данни от пациенти, които първоначално са рандомизирани на руксолитиниб (n=184), и пациенти, които са преминали на руксолитиниб след прехвърляне от контролни лечения (n=156). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с ПВ, е 41,7 месеца (диапазон 0,03 до 59,7 месеца).

Безопасността на руксолитиниб при пациенти с остра GvHD е оценена в проучването фаза 3 REACH2 и в проучването фаза 2 REACH4. REACH2 включва данни от 201 пациенти на възраст ≥12 години, които първоначално са рандомизирани на руксолитиниб (n=152), и пациенти, които получават руксолитиниб след прехвърляне от рамото с най-добра налична терапия (ННТ) (n=49). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции, е 8,9 седмици (диапазон 0,3 до 66,1 седмици). В сборната група педиатрични пациенти на възраст ≥2 години (6 пациенти в REACH2 и 45 пациенти в REACH4), медианата на експозицията е 16,7 седмици (диапазон 1,1 до 48,9 седмици).

Безопасността на руксолитиниб при пациенти с хронична GvHD е оценена в проучването фаза 3 REACH3 и в проучването фаза 2 REACH5. REACH3 включва данни от 226 пациенти на възраст ≥12 години, които първоначално са рандомизирани на руксолитиниб (n=165), и пациенти, които получават руксолитиниб след прехвърляне от ННТ (n=61). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции, е 41,4 седмици (диапазон 0,7 до 127,3 седмици). В сборната група педиатрични пациенти на възраст ≥2 години (10 пациенти в REACH3 и 45 пациенти в REACH5), медианата на експозицията е 57,1 седмици (диапазон 2,1 до 155,4 седмици).

В програмата за клинични проучвания тежестта на нежеланите лекарствени реакции е оценена според CTCAE, дефинирана като степен 1=лека, степен 2=умерена, степен 3=тежка, степен 4=животозастрашаваща или инвалидизираща, степен 5=смърт.

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания при МФ и ПВ (Таблица 6) и при остра и хронична GvHD (Таблица 7) са изброени съгласно MedDRA по системо-органни класове. Във всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени по честота, като се започва от най-честите. Освен това категориите честоти, съответстващи на всяка нежелана реакция са определени съгласно следната конвенция: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 6 Категории по честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщени в проучванията фаза 3 при МФ и ПВ

Нежелана лекарствена реакция	**Категория по честота при пациенти с МФ**	**Категория по честота при пациенти с ПВ**
Инфекции и инфестации		
Инфекции на пикочните пътища[г]	Много чести	Много чести
Херпес зостер[г]	Много чести	Много чести
Пневмония	Много чести	Чести
Сепсис	Чести	Нечести
Туберкулоза	Нечести	С неизвестна честота[д]
Реактивиране на HBV инфекция	С неизвестна честота[д]	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система[а,г]		
Анемия[а]		
Степен 4 по CTCAE[в] (<6,5 g/dl)	Много чести	Нечести
Степен 3 по CTCAE[в] (<8,0 – 6,5 g/dl)	Много чести	Чести
Всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения[а]		
Степен 4 по CTCAE[в] (<25 000/mm^3)	Чести	Нечести

Нежелана лекарствена реакция	**Категория по честота при пациенти с МФ**	**Категория по честота при пациенти с ПВ**
Степен 3 по CTCAE[в] (50 000 – 25 000/mm^3)	Много чести	Чести
Всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Много чести
Неутропения[а]		
Степен 4 по CTCAE[в] (<500/mm^3)	Чести	Нечести
Степен 3 по CTCAE[в] (<1 000 – 500/mm^3)	Чести	Нечести
Всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Чести
Панцитопения[а,б]	Чести	Чести
Кървене (всякакво кървене, включително интракраниално и гастроинтестинално кървене, образуване на синини и друго кървене)	Много чести	Много чести
Образуване на синини	Много чести	Много чести
Гастроинтестинално кървене	Много чести	Чести
Интракраниално кървене	Чести	Нечести
Друго кървене (включително епистаксис, постпроцедурна хеморагия и хематурия)	Много чести	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Хиперхолестеролемия[а] всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Много чести
Хипертриглицеридемия[а] всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Много чести
Наддаване на тегло	Много чести	Много чести
Нарушения на нервната система		
Замаяност	Много чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести
Стомашно-чревни нарушения		
Повишена липаза всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Много чести
Запек	Много чести	Много чести
Флатуленция	Чести	Чести
Хепатобилиарни нарушения		
Повишена аланин аминотрансфераза[а]		
Степен 3 по CTCAE[в] (>5 × – 20 × ГГН)	Чести	Чести
Всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Много чести
Повишена аспартат аминотрансфераза[а]		

Нежелана лекарствена реакция	Категория по честота при пациенти с МФ	Категория по честота при пациенти с ПВ
Всякаква степен по CTCAE[в]	Много чести	Много чести
Съдови нарушения		
Хипертония	Много чести	Много чести

[а] Честотата е базирана на нови или влошени лабораторни отклонения, в сравнение с изходното ниво.

[б] Панцитопения се дефинира като ниво на хемоглобин <100 g/l, брой тромбоцити $<100 \times 10^9$/l и брой неутрофили $<1,5 \times 10^9$/l (или нисък брой на белите кръвни клетки степен 2, ако липсва брой на неутрофилите), едновременно в едно и също лабораторно изследване.

[в] Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 3.0; степен 1 = лека, степен 2 = умерена, степен 3 = тежка и степен 4 = животозастрашаваща

[г] Тези нежелани лекарствени реакции са обсъдени в текста.

[д] Нежелани лекарствени реакции, получени от постмаркетинговия опит

При преустановяване на лечението пациентите с МФ могат да почувстват отново характерни за МФ симптоми като умора, костна болка, повишена температура, сърбеж, нощно изпотяване, симптоматична спленомегалия и загуба на тегло. По време на клиничните проучвания при МФ общият скор за постепенно обратно развитие на симптомите на МФ до изходното ниво е бил в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Таблица 7 Категории по честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани в клинични проучвания при GvHD

	Остра GvHD (REACH2)	**Остра GvHD (сборна педиатрична група)**	**Хронична GvHD (REACH3)**	**Хронична GvHD (сборна педиатрична група)**
Нежелана лекарствена реакция	**Категория по честота**	**Категория по честота**	**Категория по честота**	**Категория по честота**
Инфекции и инфестации				
Инфекция с CMV	Много чести	Много чести	Чести	Чести
CTCAE[3] степен ≥3	Много чести	Чести	Чести	Неприложимо[5]
Сепсис	Много чести	Чести	-[6]	-[6]
CTCAE степен ≥3[4]	Много чести	Чести	-[6]	-[6]
Инфекции на пикочните пътища	Много чести	Чести	Чести	Чести
CTCAE степен ≥3	Чести	Чести	Чести	Чести
BK вирусна инфекция	-[6]	-[6]	Чести	Чести
CTCAE степен ≥3	-[6]	-[6]	Нечести	Неприложимо[5]
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Тромбоцитопения[1]	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	Много чести	Много чести	Чести	Чести
CTCAE степен 4	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Анемия[1]	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Неутропения[1]	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	Много чести	Много чести	Чести	Много чести
CTCAE степен 4	Много чести	Много чести	Чести	Много чести
Панцитопения[1,2]	Много чести	Много чести	-[6]	-[6]

	Остра GvHD (REACH2)	**Остра GvHD (сборна педиатрична група)**	**Хронична GvHD (REACH3)**	**Хронична GvHD (сборна педиатрична група)**
Нежелана лекарствена реакция	**Категория по честота**	**Категория по честота**	**Категория по честота**	**Категория по честота**
Нарушения на метаболизма и храненето				
Хиперхолестеролемия[1]	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	Чести	Неприложимо[5]	Чести	Чести
CTCAE степен 4	Чести	Неприложимо[5]	Нечести	Чести
Наддаване на тегло	-[6]	-[6]	Чести	Чести
CTCAE степен ≥3	-[6]	-[6]	Неприложимо[5]	Чести
Нарушения на нервната система				
Главоболие	Чести	Чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен ≥3	Нечести	Неприложимо[5]	Чести	Чести
Съдови нарушения				
Хипертония	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен ≥3	Чести	Много чести	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения				
Повишена липаза[1]	-[6]	-[6]	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	-[6]	-[6]	Чести	Чести
CTCAE степен 4	-[6]	-[6]	Нечести	Чести
Повишена амилаза[1]	-[6]	-[6]	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	-[6]	-[6]	Чести	Чести
CTCAE степен 4	-[6]	-[6]	Чести	Неприложимо[5]
Гадене	Много чести	Чести	-[6]	-[6]
CTCAE степен ≥3	Нечести	Неприложимо[5]	-[6]	-[6]
Запек	-[6]	-[6]	Чести	Чести
CTCAE степен ≥3	-[6]	-[6]	Неприложимо[5]	Неприложимо[5]
Хепатобилиарни нарушения				
Повишена аланин аминотрансфераза[1]	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	Много чести	Много чести	Чести	Много чести
CTCAE степен 4	Чести	Неприложимо[5]	Нечести	Чести
Повишена аспартат аминотрансфераза[1]	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	Чести	Чести	Чести	Много чести
CTCAE степен 4	Неприложимо[5]	Неприложимо[5]	Нечести	Неприложимо[5]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Повишена креатин фосфокиназа в кръвта[1]	-[6]	-[6]	Много чести	Много чести
CTCAE степен 3	-[6]	-[6]	Чести	Неприложимо[5]
CTCAE степен 4	-[6]	-[6]	Чести	Неприложимо[5]

	Остра GvHD (REACH2)	Остра GvHD (сборна педиатрична група)	Хронична GvHD (REACH3)	Хронична GvHD (сборна педиатрична група)
Нежелана лекарствена реакция	**Категория по честота**	**Категория по честота**	**Категория по честота**	**Категория по честота**
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Повишен креатинин в кръвта[1]	-[6]	-[6]	Много чести	Чести
CTCAE степен 3	-[6]	-[6]	Чести	Неприложимо[5]
CTCAE степен 4	-[6]	-[6]	Неприложимо[5]	Неприложимо[5]

[1] Честотата се основава на нови или влошени лабораторни отклонения, в сравнение с изходното ниво.
[2] Панцитопения се дефинира като ниво на хемоглобин <100 g/l, брой тромбоцити $<100 \times 10^9$/l и брой неутрофили $<1,5 \times 10^9$/l (или нисък брой на бели кръвни клетки степен 2, ако липсва брой на неутрофилите), едновременно в едно и също лабораторно изследване.
[3] CTCAE версия 4.03.
[4] Сепсис степен ≥3 включва 20 (10%) събития степен 5 в REACH2. Липсват събития степен 5 в сборната педиатрична група.
[5] Неприложимо: Няма съобщени случаи.
[6] "-": нежеланата лекарствена реакция не е установена при това показание

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Анемия
В клиничните проучвания фаза 3 при МФ медианата на времето до първата поява на анемия степен 2 по CTCAE или по-висока е 1,5 месеца. Един пациент (0,3%) прекъсва лечението поради анемия.

При пациентите, приемащи руксолитиниб, средното понижение на хемоглобина достига надир от приблизително 10 g/литър под изходното ниво след 8 до 12 седмици лечение и след това постепенно се възстановява, за да достигне ново стационарно състояние, което е приблизително с 5 g/литър под изходното ниво. Тази тенденция се наблюдава при пациентите, независимо от провеждането на хемотрансфузия по време на лечението.

В рандомизираното, плацебо-контролирано проучване COMFORT-I при 60,6% от пациентите с МФ, лекувани с руксолитиниб, и при 37,7% от пациентите с МФ на плацебо е проведена трансфузия на еритроцитна маса по време на рандомизацията. В проучването COMFORT-II честотата на проведена трансфузия на еритроцитна маса е 53,4% в руксолитиниб рамото и 41,1% в рамото с най-добра налична терапия.

В рандомизирания период на основните проучвания, честотата на анемията е по-ниска при пациентите с ПВ, отколкото при пациентите с МФ (40,8% спрямо 82,4%). В популацията с ПВ, събития степен 3 и 4 по CTCAE се съобщават при 2,7%, докато при пациентите с МФ честотата е 42,56%.

В проучванията фаза 3 при остра (REACH2) и хронична (REACH3) GvHD анемия (от всички степени) се съобщава съответно при 75,0% и 68,6% от пациентите, степен 3 по CTCAE се съобщава съответно при 47,7% и 14,8% от пациентите. При педиатрични пациенти с остра и хронична GvHD анемия (от всички степени) се съобщава съответно при 70,8% и 49,1% от пациентите, степен 3 по CTCAE се съобщава съответно при 45,8% и 17,0% от пациентите.

Тромбоцитопения
В клиничните проучвания фаза 3 при пациентите с МФ, при които се развива тромбоцитопения степен 3 или 4, медианата на времето до появата ѝ е приблизително 8 седмици.

Тромбоцитопенията като цяло е обратима при намаляване на дозата или спиране на лечението. Медианата на времето за възстановяване на тромбоцитния брой над 50 000/mm^3 е 14 дни. По време на периода на рандомизация, трансфузия на тромбоцитна маса е проведена при 4,7% от пациентите, приемащи руксолитиниб, и при 4,0% от пациентите, приемащи контролното лекарство. Преустановяване на лечението поради тромбоцитопения се наблюдава при 0,7% от пациентите, приемащи руксолитиниб, и 0,9% от пациентите, приемащи контролното лекарство. При пациентите с тромбоцитен брой от 100 000/mm^3 до 200 000/mm^3 преди започване на лечението с руксолитиниб се наблюдава по-висока честота на развитие на тромбоцитопения степен 3 или 4 спрямо пациентите с тромбоцитен брой >200 000/mm^3 (64,2% спрямо 38,5%).

В рандомизирания период на основните проучвания процентът на пациентите, развили тромбоцитопения, е по-нисък при пациентите с ПВ (16,8%) спрямо пациентите с МФ (69,8%). Честотата на тежката тромбоцитопения (т.е. степен 3 и 4 по CTCAE) е по-ниска при пациентите с ПВ (2,7%) отколкото при пациентите с МФ (11,6%).

В проучването фаза 3 при остра GvHD (REACH2) е наблюдавана тромбоцитопения степен 3 и степен 4 съответно при 31,3% и 47,7% от пациентите. В проучването фаза 3 при хронична GvHD (REACH3), честотата на тромбоцитопения степен 3 и степен 4 е по-ниска (5,9% и 10,7%) от тази при остра GvHD. Честотата на тромбоцитопения степен 3 (14,6%) и степен 4 (22,4%) при педиатрични пациенти с остра GvHD е по-ниска от тази в REACH2. При педиатрични пациенти с хронична GvHD тромбоцитопения степен 3 и степен 4 е по-ниска (7,7% и 11,1%) от тази при педиатрични пациенти с остра GvHD.

Неутропения
В клиничните проучвания фаза 3 при пациентите с МФ, при които се развива неутропения степен 3 или 4, медианата на времето до появата ѝ е 12 седмици. По време на периода на рандомизация задържане на дозата или намаляване на дозата поради развитие на неутропения се съобщава при 1,0% от пациентите, а 0,3% от пациентите прекъсват лечението поради развитие на неутропения.

В рандомизирания период на проучвания фаза 3 при пациенти с ПВ, развитие на неутропения се съобщава при 1,6% от пациентите, с експозиция на руксолитиниб, в сравнение със 7% от референтни лечения. В рамото с руксолитиниб, един пациент е развил неутропения степен 4 по CTCAE. При продължително проследяване на пациенти, лекувани с руксолитиниб, се съобщава за 2 пациенти с неутропения степен 4 по CTCAE.

В проучването фаза 3 при остра GvHD (REACH2) е наблюдавана неутропения степен 3 и степен 4 съответно при 17,9% и 20,6% от пациентите. В проучването фаза 3 при хронична GvHD (REACH3) честотата на неутропения степен 3 и степен 4 е по-ниска (9,5% и 6,7%) от тази при остра GvHD. При педиатрични пациенти честотата на неутропения степен 3 и степен 4 е съответно 32,0% и 22,0% при остра GvHD и съответно 17,3% и 11,1% при хронична GvHD.

Кървене
В основните проучвания фаза 3 при МФ събития, свързани с кървене (включително интракраниално и гастроинтестинално кървене, образуване на синини и други събития, свързани с кървене), се съобщават при 32,6% от пациентите с експозиция на руксолитиниб и 23,2% от пациентите с експозиция на референтното лечение (плацебо или най-добрата налична терапия). Честотата на събития степен 3 до 4 е подобна при пациентите на лечение с руксолитиниб и тези на референтно лечение (4,7% спрямо 3,1%). Образуването на синини е най-често съобщаваното събитие, свързано с кървене (65,3%). Събитията, свързани с образуване на синини, се съобщават по-често при пациентите приемащи руксолитиниб спрямо тези, приемащи референтното лечение (21,3% спрямо 11,6%). Интракраниално кървене се съобщава при 1% от пациентите с експозиция на руксолитиниб и при 0,9% с експозиция на референтното лечение. Гастроинтестинално кървене се съобщава при 5,0% от пациентите с експозиция на руксолитиниб спрямо 3,1% с експозиция на референтното лечение. Други събития, свързани с кървене (включително събития като епистаксис, постпроцедурно кървене и

хематурия), се съобщават при 13,3% от пациентите на лечение с руксолитиниб и при 10,3% от лекуваните с референтно лечение.

По време на дългосрочното проследяване в клинични проучвания фаза 3 при МФ, кумулативната честота на събития, свързани с кървене, се увеличава пропорционално с увеличаването на времето за проследяване. Събития с образуване на синини са най-често съобщаваните събития, свързани с кървене (33,3%). Събития с интракраниално и гастроинтестинално кървене се съобщават съответно при 1,3% и 10,1% от пациентите.

В сравнителния период на проучванията фаза 3 при пациенти с ПВ събития, свързани с кървене (включително интракраниално и гастроинтестинално кървене, образуване на синини и други събития, свързани с кървене), се съобщават при 16,8% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, 15,3% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE, и 12,0% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE 2. Образуване на синини се съобщава при 10,3% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, 8,1% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE, и 2,7% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE 2. Няма съобщения за случаи на интракраниално или гастроинтестинално кървене при пациентите на лечение с руксолитиниб. При един пациент, лекуван с руксолитиниб, се наблюдава събитие, свързано с кървене степен 3 (постпроцедурно кървене); не се съобщава за кървене степен 4. Други събития, свързани с кървене (включително събития като епистаксис, постпроцедурно кървене и гингивално кървене) се съобщават при 8,7% от пациентите на лечение с руксолитиниб, 6,3% от пациентите, лекувани с най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE, и 6,7% от пациентите, лекувани с най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE 2.

По време на дългосрочното проследяване в клинични проучвания фаза 3 при ПВ, кумулативната честота на събития, свързани с кървене, се увеличава пропорционално с увеличаването на времето за проследяване. Събитията с образуване на синини са най-често съобщаваните събития, свързани с кървене (17,4%). Събития с интракраниално и гастроинтестинално кървене се съобщават съответно при 0,3% и 3,5% от пациентите.

В сравнителния период на проучването фаза 3 при остра GvHD (REACH2) се съобщават събития, свързани с кървене, съответно при 25,0% и 22,0% от пациентите в рамената с руксолитиниб и с ННТ. Подгрупите със събития, свързани с кървене, като цяло са сходни в терапевтичните рамена: събития с образуване на синини (5,9% в рамото с руксолитиниб спрямо 6,7% в рамото с ННТ), гастроинтестинални събития (9,2% спрямо 6,7%) и други хеморагични събития (13,2% спрямо 10,7%). За събития с интракраниално кървене се съобщава при 0,7% от пациентите в рамото с ННТ и при нито един пациент в рамото с руксолитиниб. При педиатрични пациенти честотата на събития, свързани с кървене, е 23,5%. Събития, които се съобщават при ≥5% от пациентите са хеморагичен цистит и епистаксис (по 5,9% всяко). Не се съобщава за събития с интракраниално кървене при педиатрични пациенти.

В сравнителния период на проучването фаза 3 при хронична GvHD (REACH3), събития, свързани с кървене, се съобщават съответно при 11,5% и 14,6% от пациентите в рамената с руксолитиниб и с ННТ. Подгрупите със събития, свързани с кървене, като цяло са сходни в терапевтичните рамена: събития с образуване на синини (4,2% в рамото с руксолитиниб спрямо 2,5% в рамото с ННТ), гастроинтестинални събития (1,2% спрямо 3,2%) и други хеморагични събития (6,7% спрямо 10,1%). При педиатрични пациенти честотата на събития, свързани с кървене, е 9,1%. Съобщаваните събития са епистаксис, хематохезия, хематом, постпроцедурен кръвоизлив и кожни кръвоизливи (по 1,8% всяко). Не се съобщава за събития с интракраниално кървене при пациенти с хронична GvHD.

Инфекции
В основните проучвания фаза 3 при МФ, инфекции на пикочните пътища степен 3 или 4 се съобщават при 1,0% от пациентите, херпес зостер при 4,3%, а туберкулоза при 1,0%. В клиничните проучвания фаза 3, сепсис се съобщава при 3,0% от пациентите. Разширено

проследяване на пациентите, лекувани с руксолитиниб, не показва тенденция за повишаване на честотата на случаите на сепсис с течение на времето.

В рандомизирания период на проучванията фаза 3 при пациенти с ПВ се съобщава за един случай (0,5%) степен 3 по CTCAE и нито един случай степен 4 на инфекция на пикочните пътища. Процентът на случаите на херпес зостер е подобен при пациентите с ПВ (4,3%) и пациентите с МФ (4,0%). Съобщава се за един случай степен 3 по CTCAE на постхерпетична невралгия при пациентите с ПВ. Пневмония се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, в сравнение с 1,6% от пациентите на референтни лечения. В рамото с руксолитиниб не се съобщава за пациенти със сепсис или туберкулоза.

По време на дългосрочното проследяване в проучвания фаза 3 при ПВ, често съобщавани инфекции са инфекция на пикочните пътища (11,8%), херпес зостер (14,7%) и пневмония (7,1%). Сепсис се съобщава при 0,6% от пациентите. В дългосрочното проследяване не се съобщава за пациенти с туберкулоза.

В проучването фаза 3 при остра GvHD (REACH2), по време на *сравнителния период*, инфекции на пикочните пътища се съобщават при 9,9% (степен ≥3, 3,3%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 10,7% (степен ≥3, 6,0%) в рамото с ННТ. Инфекции с CMV са съобщени при 28,3% (степен ≥3, 9,3%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 24,0% (степен ≥3, 10,0%) в рамото с ННТ. Случаи на сепсис са съобщени при 12,5% (степен ≥3, 11,1%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 8,7% (степен ≥3, 6,0%) в рамото с ННТ. Инфекция с ВК вирус е съобщена само в рамото с руксолитиниб при 3 пациенти, като едно събитие е било степен 3. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, инфекции на пикочните пътища се съобщават при 17,9% (степен ≥3, 6,5%) от пациентите, а инфекции с CMV се съобщават при 32,3% (степен ≥3, 11,4%) от пациентите. Инфекция с CMV със засягане на органи е наблюдавана при много малко пациенти; CMV колит, CMV ентерит и CMV гастроинтестинална инфекция от всяка степен са съобщени съответно при четирима, двама и един пациенти. Случаи на сепсис, включително септичен шок, от всяка степен са съобщени при 25,4% (степен ≥3, 21,9%) от пациентите. Съобщаваните случаи на инфекции на пикочните пътища и сепсис са с по-малка честота при педиатрични пациенти с остра GvHD (по 9,8% всеки) в сравнение с възрастни пациенти и юноши. Инфекции с CMV са съобщавани при 31,4% от педиатричните пациенти (степен 3, 5,9%).

В проучването фаза 3 при хронична GvHD (REACH3), по време на *сравнителния период*, инфекции на пикочните пътища са съобщени при 8,5% (степен ≥3, 1,2%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 6,3% (степен ≥3, 1,3%) в рамото с ННТ. Инфекция с ВК вирус е съобщавана при 5,5% (степен ≥3, 0,6%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 1,3% в рамото с ННТ. CMV инфекции се съобщават при 9,1% (степен ≥3, 1,8%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 10,8% (степен ≥3, 1,9%) в рамото с ННТ. Случаи на сепсис са съобщени при 2,4% (степен ≥3, 2,4%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 6,3% (степен ≥3, 5,7%) в рамото с ННТ. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, инфекции на пикочните пътища и ВК вирусни инфекции са съобщени съответно при 9,3% (степен ≥3, 1,3%) и 4,9% (степен ≥3, 0,4%) от пациентите. CMV инфекции и случаи на сепсис са съобщени съответно при 8,8% (степен ≥3, 1,3%) и 3,5% (степен ≥3, 3,5%) от пациентите. При педиатрични пациенти с хронична GvHD инфекции на пикочните пътища се съобщават при 5,5% (степен 3, 1,8%) от пациентите, а ВК вирусни инфекции са съобщени при 1,8% (без степен ≥3) от пациентите. Инфекции с CMV възникват при 7,3% (без степен ≥3) от пациентите.

Повишена липаза
В рандомизирания период на проучването RESPONSE влошаването на стойностите на липазата е по-високо в рамото с руксолитиниб, в сравнение с контролното рамо, главно поради разликите между повишенията степен 1 (18,2% спрямо 8,1%). Повишенията степен ≥2 са сходни между терапевтичните рамена. В RESPONSE 2, честотите са сравними между рамото с руксолитиниб и контролното рамо (10,8% спрямо 8%). По време на дългосрочно проследяване

в проучвания фаза 3 при ПВ, 7,4% и 0,9% от пациентите съобщават за степен 3 и степен 4 повишения на стойностите на липазата. Не се съобщава за едновременни признаци и симптоми на панкреатит с повишени стойности на липаза при тези пациенти.

В проучвания фаза 3 при МФ за високи стойности на липазата се съобщава при 18,7% и 19,3% от пациентите в рамената с руксолитиниб, в сравнение със съответно 16,6% и 14,0% в контролните рамена в проучванията COMFORT-I и COMFORT-II. При пациенти с повишени стойности на липаза не се съобщава за едновременни признаци и симптоми на панкреатит.
В *сравнителния период* на проучването фаза 3 при остра GvHD (REACH2) случаи на нови повишени или влошени стойности на липаза се съобщават при 19,7% от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 12,5% в рамото с ННТ; съответното повишаване степен 3 (3,1% спрямо 5,1%) и степен 4 (0% спрямо 0,8%) са били сходни. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, повишени нива на липаза се съобщават при 32,2% от пациентите; степен 3 и 4 са съобщени съответно при 8,7% и 2,2% от пациентите. Повишени нива на липаза се съобщават при 20,4% от педиатричните пациенти (степен 3 и 4: съответно 8,5% и 4,1%).

В *сравнителния период* на проучването фаза 3 при хронична GvHD (REACH3) случаи на нови повишени или влошени стойности на липаза се съобщават при 32,1% от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 23,5% в рамото с ННТ; съответното повишаване степен 3 (10,6% спрямо 6,2%) и степен 4 (0,6% спрямо 0%) са били сходни. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, повишени нива на липаза се съобщават при 35,9% от пациентите; степен 3 и 4 са били наблюдавани съответно при 9,5% и 0,4% от пациентите. Повишени нива на липаза се съобщават с по-ниска честота (20,4%, степен 3 и 4: съответно 3,8% и 1,9%) при педиатрични пациенти.

Повишено систолно артериално налягане
В основните клинични проучвания фаза 3 при МФ е регистрирано повишение на систолното артериално налягане от 20 mmHg или повече спрямо изходната стойност при 31,5% от пациентите при поне едно посещение спрямо 19,5% от пациентите на референтно лечение. В COMFORT-I (при пациенти с МФ) средното повишение на систолното АН е 0 до 2 mmHg при руксолитиниб спрямо понижение от 2 до 5 mmHg в плацебо рамото. В COMFORT-II средните стойности показват малка разлика между пациентите с МФ на лечение с руксолитиниб и тези, приемащи контролното лекарство.

В рандомизирания период на основното проучване при пациенти с ПВ средното систолно артериално налягане се повишава с 0,65 mmHg в рамото с руксолитиниб спрямо понижение от 2 mmHg в рамото с ННТ.

Специални популации

Педиатрични пациенти
Общо 106 пациенти на възраст 2 до <18 години с GvHD са анализирани по отношение на безопасността: 51 пациенти (45 пациенти в REACH4 и 6 пациенти в REACH2) в проучванията при остра GvHD и 55 пациенти (45 пациенти в REACH5 и 10 пациенти в REACH3) в проучванията при хронична GvHD. Профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, които са получавали лечение с руксолитиниб, е сходен с този при възрастни пациенти.

Старческа възраст
Общо 29 пациенти в проучване REACH2 и 25 пациенти в REACH3 на възраст >65 години и лекувани с руксолитиниб са анализирани по отношение на безопасността. Като цяло не са установени нови съображения, свързани с безопасността, и профилът на безопасност при пациенти на възраст >65 години по принцип съответства на този при пациенти на възраст 18 до 65 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с руксолитиниб. Приложението на единични дози до 200 mg е с приемлива поносимост. Многократното прилагане на по-високи от препоръчителните дози е свързано с повишаване на миелосупресията, включително левкопения, анемия и тромбоцитопения. Необходимо е да се приложи подходящо поддържащо лечение.

Не се очаква хемодиализата да оказва влияние върху елиминирането на руксолитиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EJ01

Механизъм на действие

Руксолитиниб е селективен инхибитор на Янус киназите (Janus Associated Kinases, JAK) JAK1 и JAK2 (IC_{50} стойности от 3,3 nM и 2,8 nM съответно за JAK1 и JAK2 ензимите). Те медиират сигналните пътища на редица цитокини и растежни фактори, които са важни за хемопоезата и имунната функция.

МФ и ПВ са миелопролиферативни неоплазми, за които се знае, че са свързани с дисрегулация на JAK1 и JAK2 сигналните пътища. Смята се, че тази дисрегулация възниква на базата на повишени нива на циркулиращи цитокини, които активират JAK-STAT сигналния път, появяване на функционални мутации като JAK2V617F и изключване на негативните регулаторни механизми. При пациентите с МФ се наблюдава дисрегулация в JAK сигналния път, независимо от статуса по отношение на JAK2V617F мутацията. Активиращи мутации в JAK2 сигналния път (V617F или екзон 12) се установяват при >95% от пациентите с ПВ.

Руксолитиниб потиска JAK-STAT сигналния път и клетъчната пролиферация на цитокин-зависими клетъчни модели на хематологични злокачествени заболявания, както и на цитокин-независими Ba/F3 клетки чрез експресията на JAK2V617F мутантен протеин с IC_{50} варираща от 80 до 320 nM.

JAK-STAT сигналният път участва в регулирането на развитието, пролиферацията и активирането на няколко типа имунни клетки, които са важни за патогенезата на GvHD.

Фармакодинамични ефекти

Руксолитиниб потиска цитокин-индуцираното STAT3 фосфорилиране в цяла кръв от здрави доброволци, при пациенти с МФ и при пациенти с ПВ. Руксолитиниб потиска STAT3 фосфорилирането в най-голяма степен 2 часа след приема на дозата, след което то се връща до стойности близки до изходните в рамките на 8 часа както при здравите доброволци, така и при пациентите с МФ, показвайки липса на акумулиране на основното вещество и на активните метаболити.

Повишените на изходно ниво възпалителни маркери, свързани с конституционални симптоми, като например TNFα, IL-6 и CRP се понижават при пациентите с МФ след провеждане на лечение с руксолитиниб. Пациентите с МФ не стават рефрактерни към фармакодинамичните ефекти на руксолитиниб в течение на времето. Съответно при пациентите с ПВ също има повишение на изходно ниво на възпалителните маркери и тези маркери се понижават в хода на лечението с руксолитиниб.

В цялостно проучване за QT интервала при здрави индивиди не се установява удължаване на QT/QTc след прилагане на руксолитиниб в единични дози до супратерапевтична доза 200 mg, показвайки че руксолитиниб не оказва влияние върху сърдечната реполяризация.

Клинична ефикасност и безопасност

Миелофиброза
Проведени са две рандомизирани фаза 3 проучвания (COMFORT-I и COMFORT-II) при пациенти с МФ (първична МФ, МФ след полицитемия вера или МФ след есенциална тромбоцитемия). И в двете проучвания пациентите са имали палпируема спленомегалия най-малко 5 cm под ребрената дъга и рискова категория междинен-2 или висок риск, базирана на Консенсусните критерии на международната работна група (International Working Group [IWG] Consensus Criteria). Началната доза на руксолитиниб е базирана на тромбоцитния брой. Пациенти с тромбоцитен брой ≤100 000/mm^3 не са били подходящи за включване в проучванията COMFORT, но 69 пациенти са включени в проучването EXPAND, отворено проучване фаза Iб за установяване на дозата при пациенти с МФ (първична МФ, МФ след полицитемия вера или МФ след есенциална тромбоцитемия) и тромбоцитен брой на изходно ниво ≥50 000 и <100 000/mm^3.

COMFORT-I е двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 309 пациенти, които са рефрактерни или неподходящи за наличната терапия. Първична крайна точка за ефикасност е процентът пациенти, при които на 24-та седмица е постигната ≥35% редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво, измерена чрез ядрено магнитен резонанс (ЯМР) или компютърна томография (КТ).

Вторични крайни точки са продължителността на времето, през което се запазва редукцията от ≥35% в обема на слезката спрямо изходното ниво, процентът пациенти, при които на 24-та седмица се наблюдава ≥50% редукция в общия скор на симптомите, промяна в общия скор на симптомите спрямо изходното ниво, измерен чрез модифицирана форма за оценка на симптомите при МФ (Myelofibrosis Symptom Assessment Form, MFSAF) дневник версия 2.0 и обща преживяемост.

COMFORT-II е отворено, рандомизирано проучване при 219 пациенти. Пациентите са рандомизирани 2:1 да приемат руксолитиниб спрямо най-добрата налична терапия. В рамото на най-добрата налична терапия 47% от пациентите приемат хидроксиурея, а 16% от пациентите приемат глюкокортикоиди. Първична крайна точка за ефикасност е процентът пациенти, при които на 48-ма седмица е постигната ≥35% редукция в обема на слезката спрямо изходната стойност, измерена чрез ЯМР или КТ.

Вторичните крайни точки включват процента пациенти, при които на 24-та седмица е постигната ≥35% редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво и продължителността на времето, през което се запазва редукцията от ≥35% в обема на слезката спрямо изходното ниво.

В COMFORT-I и COMFORT-II пациентите в двете терапевтични рамена са сравними по отношение на изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването.

Таблица 8 **Процент пациенти с ≥35% редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво на 24-та седмица в COMFORT-I и на 48-ма седмица в COMFORT-II (ITT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Руксолитиниб (N=155)	Плацебо (N=153)	Руксолитиниб (N=144)	Най-добра налична терапия (N=72)
Времеви точки	24-та седмица		48-ма седмица	
Брой (%) индивиди с намален обем на слезката с ≥35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% доверителен интервал	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-стойност	<0,0001		<0,0001	

Значително по-голям процент пациенти в групата на руксолитиниб постигат ≥35% редукция в обема на слезката спрямо изходната стойност (Таблица 8), независимо от наличието или липсата на JAK2V617F мутация (Таблица 9) или от подвида на заболяването (първична МФ, МФ след полицитемия вера, МФ след есенциална тромбоцитемия).

Таблица 9 **Процент пациенти с ≥35% редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво в зависимост от JAK мутационния статус (набор данни за оценка на безопасността)**

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Руксолитиниб		Плацебо		Руксолитиниб		Най-добра налична терапия	
JAK мутационен статус	Позитивен (N=113) n (%)	Негативен (N=40) n (%)	Позитивен (N=121) n (%)	Негативен (N=27) n (%)	Позитивен (N=110) n (%)	Негативен (N=35) n (%)	Позитивен (N=49) n (%)	Негативен (N=20) n (%)
Брой (%) участници с редукция в обема на слезката ≥35%	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Времева точка	След 24 седмици				След 48 седмици			

Вероятността да запазят постигнатата редукция в обема на слезката (≥35% редукция) при лечение с руксолитиниб в продължение на поне 24 седмици е 89% в COMFORT-I и 87% в COMFORT-II; 52% запазват постигнатата редукция в обема на слезката в продължение на поне 48 седмици в COMFORT-II.

В COMFORT-I 45,9% от участниците в групата на руксолитиниб постигат ≥50% подобрение спрямо изходната стойност в общия скор на симптомите на 24-та седмица (измерен с помощта на MFSAF дневник версия 2.0), спрямо 5,3% от пациентите в плацебо групата (p<0,0001, като е използван хи-квадрат тест). Средната промяна в общото здравословно състояние на 24-та седмица, измерено чрез EORTC QLQ C30 е +12,3 при руксолитиниб и -3,4 при плацебо (p<0,0001).

В COMFORT-I, след медиана на проследяване 34,3 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани в рамото на руксолитиниб, е била 27,1% спрямо 35,1% при пациентите, рандомизирани на плацебо; HR 0,687; 95% CI 0,459, 1,029; p=0,0668.

В COMFORT-I, след медиана на проследяване 61,7 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани в рамото на руксолитиниб е била 44,5% (69 от 155 пациенти) спрямо 53,2% (82 от 154) при пациентите, рандомизирани на плацебо. Има 31% намаление на риска от смърт в рамото на руксолитиниб в сравнение с плацебо (HR 0,69; 95% CI 0,50, 0,96; p=0,025).

В COMFORT-II, след медиана на проследяване 34,7 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани на руксолитиниб е била 19,9% спрямо 30,1% при пациентите, рандомизирани на най-добрата налична терапия (ННТ); HR 0,48; 95% CI 0,28, 0,85; p=0,009. В двете проучвания по-ниската честота на смъртни случаи, установена в рамото на руксолитиниб, се дължи предимно на резултатите, получени в подгрупите на миелофиброза след полицитемия вера и миелофиброза след есенциална тромбоцитемия.

В COMFORT-II, след медиана на проследяване 55,9 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани на руксолитиниб е била 40,4% (59 от 146 пациенти) спрямо 47,9% (35 от 73 пациенти) при пациентите, рандомизирани на най-добрата налична терапия (ННТ). Има 33% намаление на риска от смърт в рамото на руксолитиниб в сравнение с рамото на ННТ (HR 0,67; 95% CI 0,44, 1,02; p=0,062).

Полицитемия вера
Проведено е рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество фаза 3 проучване (RESPONSE) при 222 пациенти с ПВ, които са резистентни или с непоносимост към хидроксиурея, съгласно публикуваните критерии на международната работна група на Европейската левкемична мрежа (European LeukemiaNet, ELN). 110 пациенти са рандомизирани в рамото на руксолитиниб, а 112 пациенти в рамото на ННТ. Началната доза на руксолитиниб е 10 mg два пъти дневно. След това дозите са коригирани при отделните пациенти въз основа на поносимостта и ефикасността при максимална доза 25 mg два пъти дневно. ННТ е избрана от изследователя при всеки отделен пациент и включва хидроксиурея (59,5%), интерферон/пегилиран интерферон (11,7%), анагрелид (7,2%), пипоброман (1,8%) и наблюдение (15,3%).

Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са сравними между двете терапевтични рамена. Средната възраст е 60 години (интервал 33 до 90 години). Пациентите в рамото на руксолитиниб имат поставена диагноза ПВ от период с медиана 8,2 години и са получавали преди това хидроксиурея за период с медиана приблизително 3 години. При повечето пациенти (>80%) са проведени поне две флеботомии през последните 24 седмици преди скрининга. Липсват сравнителни данни относно дългосрочната преживяемост и честотата на усложненията, свързани със заболяването.

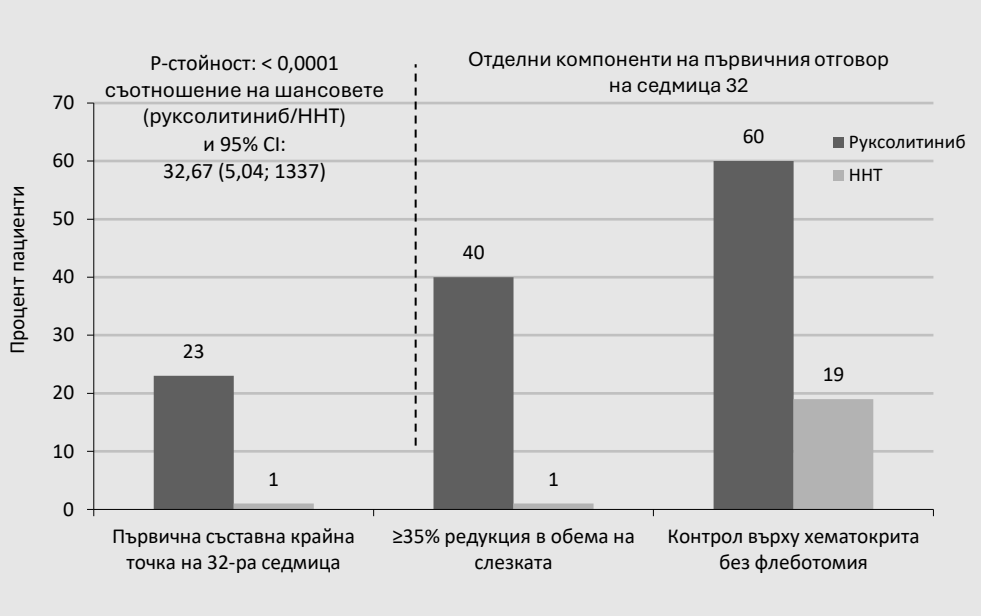
Първичната съставна крайна точка е процентът пациенти, постигнали липса на необходимост от флеботомия (контрол чрез HCT) и ≥35% редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво на 32-ра седмица. Необходимостта от флеботомия се дефинира, като потвърден HCT >45%, т.е. поне 3 процента по-висок от изходния HCT или потвърден HCT >48%, в зависимост от това, кой е по-нисък. Основните вторични крайни точки включват процента пациенти, постигнали първичната крайна точка, при които не се наблюдава прогресия на 48-ма седмица, както и процента пациенти, постигнали пълна хематологична ремисия на 32-ра седмица.

Проучването постига първичната си цел и по-висок процент пациенти в групата на руксолитиниб постигат първичната съставна крайна точка и всеки от нейните отделни компоненти. Значително повече пациенти, лекувани с руксолитиниб (23%), постигат първичен отговор (p<0,0001) в сравнение с ННТ (0,9%). Контрол върху хематокрита се постига при 60% от пациентите в рамото на руксолитиниб спрямо 18,8% в рамото на ННТ, а ≥35% редукция в

обема на слезката се постига при 40% от пациентите в рамото на руксолитиниб спрямо 0,9% в рамото на ННТ (Фигура 1).

Двете основни вторични крайни точки също са постигнати. Процентът пациенти, постигнали пълна хематологична ремисия, е 23,6% при руксолитиниб спрямо 8,0% при ННТ (p=0,0013), а процентът пациенти, постигнали продължителен първичен отговор на 48-ма седмица, е 20% при руксолитиниб и 0,9% при ННТ (p<0,0001).

Фигура 1 Пациенти, постигнали първичната крайна точка и компонентите на първичната крайна точка на 32-ра седмица



Тежестта на симптомите е оценена с помощта на MPN-SAF общ скор на симптомите (TSS) – електронен пациентски дневник, който се състои от 14 въпроса. На 32-ра седмица 49% и 64% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, постигат ≥50% понижение съответно в TSS-14 и TSS-5, спрямо само 5% и 11% от пациентите, лекувани с ННТ.

Усещането на ползите от лечението е измерено чрез въпросник – Общо впечатление на пациента за промяна (Patient Global Impression of Change, PGIC). 66% от пациентите на лечение с руксолитиниб спрямо 19% от пациентите, лекувани с ННТ, съобщават за подобрение още на четвъртата седмица след започване на лечението. Подобрението в усещането на ползите от лечението на 32-ра седмица също е по-високо при пациентите, лекувани с руксолитиниб (78% спрямо 33%).

Допълнителни анализи от проучването RESPONSE за оценка продължителността на отговора са проведени на 80-та седмица и 256-та седмица след рандомизация. От 25 пациенти, които са постигнали първичен отговор на седмица 32, при 3 пациенти се наблюдава прогресия до седмица 80 и при 6 пациенти до седмица 256. Вероятността за запазване на отговора от седмица 32 до седмица 80 и до седмица 256 е съответно 92% и 74% (вж. Таблица 10).

Таблица 10 Продължителност на първичния отговор в проучването RESPONSE

	Седмица 32	Седмица 80	Седмица 256
Първичен отговор, постигнат на седмица 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Пациенти, запазващи първичен отговор	n/a	22/25	19/25
Вероятност за запазване на първичния отговор	n/a	92%	74%
* Според критериите за първичен отговор на съставната крайна точка: липса на необходимост от флеботомия (HCT контрол) и ≥35% намаление на обема на слезката от изходната стойност. n/a: неприложимо			

Второ рандомизирано, открито, контролирано с активно вещество проучване фаза 3b (RESPONSE 2) е проведено при 149 пациенти с ПВ, които са резистентни или с непоносимост към хидроксиурея, но без палпируема спленомегалия. Първичната крайна точка, дефинирана като процентът пациенти, постигнали контрол чрез HCT (липса на необходимост от флеботомия) на 28-ма седмица е постигната (62,2% в рамото на руксолитиниб спрямо 18,7% в рамото на ННТ). Основната вторична крайна точка, дефинирана като процентът пациенти, постигнали пълна хематологична ремисия на 28-ма седмица също е постигната (23,0% в рамото на руксолитиниб спрямо 5,3% в рамото на ННТ).

Реакция на присадката срещу приемателя
Руксолитиниб е изследван в две рандомизирани, отворени, многоцентрови проучвания фаза 3 при пациенти на възраст 12 и повече години с остра GvHD (REACH2) и с хронична GvHD (REACH3) след алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, alloSCT) и недостатъчен отговор при лечение с кортикостероиди и/или други видове системна терапия. Началната доза руксолитиниб е 10 mg два пъти дневно.

Остра реакция на присадката срещу приемателя
В REACH2 309 пациенти със стероид-рефрактерна остра GvHD степен II до IV са рандомизирани в съотношение 1:1 за лечение с руксолитиниб или ННТ. Пациентите са стратифицирани според тежестта на острата GvHD към момента на рандомизация. Рефрактерност към кортикостероиди е определена тогава, когато пациентите имат прогресия след поне 3 дни, не постигат отговор след 7 дни или постепенното намаляване на дозата кортикостероиди води до неуспех.

ННТ е избрана от изследователя за всеки отделен пациент и включва антитимоцитен глобулин (anti-thymocyte globulin, ATG), екстракорпорална фотофереза (extracorporeal photopheresis, ECP), мезенхимни стромални клетки (mesenchymal stromal cells, MSC), ниски дози метотрексат (MTX), микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil, MMF), mTOR инхибитори (еверолимус или сиролимус), етанерцепт, или инфликсимаб.

Допълнително към руксолитиниб или ННТ е било възможно пациентите да получават стандартна поддържаща грижа след алогенна трансплантация на стволови клетки, включваща противоинфекциозни лекарствени продукти и поддържащи кръвопреливания. Руксолитиниб е бил добавен към продължаващата употребата на кортикостероиди и/или инхибитори на калциневрин (calcineurin inhibitors, CNIs), като циклоспорин или такролимус, и/или локални или инхалаторни кортикостероиди съгласно институционалните ръководства.

Пациенти, които са получавали едно предшестващо системно лечение, различно от кортикостероиди и CNI, за остра GvHD са били подходящи за включване в проучването. В

допълнение към лечението с кортикостероиди и CNI е било разрешено да се продължи предшестващото системно лечение за остра GvHD само ако е било използвано за профилактика на остра GvHD (т.е. започнало е преди да бъде диагностицирана остра GvHD) съгласно обичайната медицинска практика.

Пациентите, приемали ННТ, са можели да преминат на лечение с руксолитиниб след ден 28, ако са отговаряли на следните критерии:

- Неуспех при достигане на първичната крайна точка за отговор по дефиниция (пълен отговор [complete response, CR] или частичен отговор [partial response, PR]) на ден 28; ИЛИ
- Загуба на отговор след това и покриване на критериите за прогресия, смесен отговор или липса на отговор, което е наложило ново допълнително системно имуносупресивно лечение за остра GvHD, И
- Нямат признаци/симптоми на хронична GvHD.

Понижаване на дозата руксолитиниб е било позволено след посещението на ден 56 при пациенти с отговор на лечението.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са балансирани в двете рамена на лечение. Медианата на възрастта е 54 години (диапазон от 12 до 73 години). Проучването включва 2,9% юноши, 59,2% мъже и 68,9% пациенти от европеидната раса. По-голямата част от пациентите, които са включени, са имали подлежащо злокачествено заболяване.

Тежестта на острата GvHD е степен II при 34% и 34%, степен III при 46% и 47%, и степен IV при 20% и 19% съответно в рамото на руксолитиниб и на ННТ.

Причините за незадоволителен отговор на пациента към кортикостероиди в рамената на руксолитиниб и на ННТ са: i) липса на отговор след 7 дни лечение с кортикостероиди (съответно 46,8% и 40,6%), ii) неуспех при постепенно намаляване на лечението с кортикостероиди (съответно 30,5% и 31,6%) или iii) прогресия на заболяването след 3 дни лечение (съответно 22,7% и 27,7%).

Най-често засегнатите органи при всички пациенти, които имат остра GvHD, са кожа (54,0%) и долна част на стомашно-чревния тракт (68,3%). Повече пациенти в рамото на руксолитиниб са имали остра GvHD, засягаща кожата (60,4%) и черния дроб (23,4%), в сравнение с рамото на ННТ (кожа: 47,7% и черен дроб: 16,1%).

Най-често използваните предходни системни лечения за остра GvHD са кортикостероиди+ CNIs (49,4% в рамото на руксолитиниб и 49,0% в ННТ рамото).

Първичната крайна точка е честотата на общ отговор (overall response rate, ORR) на ден 28, определена като процентът пациенти във всяко рамо с пълен отговор (complete response, CR) или частичен отговор (partial response, PR) без необходимост от прилагане на допълнително системно лечение за ранна прогресия, смесен отговор или липса на отговор, въз основа на оценката на изследователя съгласно критериите по Harris et al. (2016).

Основна вторична крайна точка е процентът пациенти, които са постигнали CR или PR на ден 28 и които поддържат CR или PR до ден 56.

REACH2 постига основната си цел. ORR на ден 28 от лечението е по-висока в рамото на руксолитиниб (62,3%) в сравнение с рамото на ННТ (39,4%). Има статистически значима разлика между двете рамена на лечение (стратифициран тест на Cochrane-Mantel-Haenszel, $p<0,0001$, двустранно, OR: 2,64; 95% CI: 1,65, 4,22).

Има също по-висок процент пациенти с пълен отговор в рамото на руксолитиниб (34,4%) в сравнение с рамото на ННТ (19,4%).

ORR на ден 28 е 76% за степен II GvHD, 56% за степен III GvHD, и 53% за степен IV GvHD в рамото на руксолитиниб, и 51% за степен II GvHD, 38% за степен III GvHD, и 23% за степен IV GvHD в рамото на ННТ.

На ден 28 в рамото както на руксолитиниб, така и на ННТ, съответно 2,6% и 8,4% от пациентите, които не са отговорили на лечението, са имали прогресия на заболяването.

Общите резултати са представени в Таблица 11.

Таблица 11 Честота на общ отговор на ден 28 в REACH2

	Руксолитиниб N=154		**ННТ N=155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Общ отговор	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65, 4,22)			
p-стойност (двустранно)	p <0,0001			
Пълен отговор	53 (34,4)		30 (19,4)	
Частичен отговор	43 (27,9)		31 (20,0)	

Проучването постига основната си вторична крайна точка според данните от първичния анализ. Продължителен ORR на ден 56 е 39,6% (95% CI: 31,8, 47,8) в рамото на руксолитиниб и 21,9% (95% CI: 15,7, 29,3) в рамото на ННТ. Има статистически значима разлика между двете рамена на лечение (OR: 2,38; 95% CI: 1,43, 3,94; p=0,0007). Процентът пациенти с CR е 26,6% в рамото на руксолитиниб спрямо 16,1% в рамото на ННТ. Като цяло 49 пациенти (31,6%), които първоначално са били рандомизирани в рамото на ННТ, са преминали към рамото на руксолитиниб.

Хронична реакция на присадката срещу приемателя
В проучването REACH3 329 пациенти с умерена или тежка стероид-рефрактерна хронична GvHD са рандомизирани 1:1 за лечение с руксолитиниб или с ННТ. Пациентите са стратифицирани според тежестта на хроничната GvHD към момента на рандомизация. Рефрактерност към кортикостероиди е определена тогава, когато пациентите не постигат отговор или имат прогресия на заболяването след 7 дни, или заболяването продължава 4 седмици, или намаляването на дозата кортикостероиди на два пъти води до неуспех.

ННТ е избрана от изследователя за всеки отделен пациент и включва екстракорпорална фотофереза (ECP), ниски дози метотрексат (MTX), микофенолат мофетил (MMF), mTOR инхибитори (еверолимус или сиролимус), инфликсимаб, ритуксимаб, пентостатин, иматиниб или ибрутиниб.

Допълнително към руксолитиниб или ННТ е било възможно пациентите да получават стандартна поддържаща грижа след алогенна трансплантация на стволови клетки, включваща противоинфекциозни лекарствени продукти и поддържащи кръвопреливания. Продължаване употребата на кортикостероиди и CNIs, като циклоспорин или такролимус и локални или инхалаторни кортикостероиди, е била разрешена съгласно официалните ръководства.

Пациенти, които са получавали едно предшестващо системно лечение, различно от кортикостероиди и/или CNI за хронична GvHD, са били подходящи за включване в изпитването. В допълнение към лечението с кортикостероиди и CNI, е било разрешено да се продължи предшестващото системно лечение на хронична GvHD само ако е било използвано за профилактика на хронична GvHD (т.е. започнало е преди да бъде диагностицирана хронична GvHD) съгласно обичайната медицинска практика.

Пациентите, приемали ННТ, са можели да преминат на лечение с руксолитиниб на ден 169 и след това поради прогресия на заболяването, смесен отговор или отговор без промяна, поради токсичност на ННТ или обостряне на хроничната GvHD.

Не е известна ефикасността при пациенти, които са преминали от остра GvHD към хронична GvHD без намаляване на кортикостероидите или системното лечение. Не е известна ефикасността при остра или хронична GvHD след инфузия на донорски лимфоцити (donor lymphocyte infusion, DLI), както и при пациенти, които не понасят добре лечение с кортикостероиди.

Понижаване на дозата руксолитиниб е било позволено след посещението на ден 169.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходното ниво са балансирани в двете рамена на лечение. Медианата на възрастта е 49 години (диапазон от 12 до 76 години). Проучването е включвало 3,6% юноши, 61,1% мъже и 75,4% пациенти от европеидната раса. По-голямата част от пациентите, които са включени, са имали подлежащо злокачествено заболяване.

Тежестта при диагностициране на стероид-рефрактерна хронична GvHD е балансирана в двете рамена на лечение, 41% и 45% с умерена степен, 59% и 55% с тежка степен, съответно в рамото на руксолитиниб и на ННТ.

Незадоволителният отговор на пациента към кортикостероиди в рамото на руксолитиниб и на ННТ се характеризира с: i) липса на отговор или прогресия на заболяването след поне 7 дни при кортикостероидно лечение с еквивалент на 1 mg/kg/ден преднизон (съответно 37,6% и 44,5%), ii) продължаване на заболяването след 4 седмици при дози 0,5 mg/kg/ден (35,2% и 25,6%) или iii) кортикостероидна зависимост (съответно 27,3% и 29,9%).

Най-често засегнати при всички пациенти са кожа и бели дробове със 73% и 45% в рамото на руксолитиниб в сравнение с 69% и 41% в рамото на ННТ.

Най-често използваните предходни системни лечения за хронична GvHD са лечение само с кортикостероиди (43% в рамото на руксолитиниб и 49% в рамото на ННТ) и кортикостероиди+CNIs (41% от пациентите в рамото на руксолитиниб и 42% в рамото на ННТ).

Първичната крайна точка е ORR на ден 169, определена като процентът пациенти във всяко рамо с CR или PR без необходимост от прилагане на допълнително системно лечение за ранна прогресия, смесен отговор или липса на отговор, въз основа на оценката на изследователя съгласно критериите на Националния здравен институт (National Institutes of Health, NIH).

Основна вторична крайна точка е преживяемост без неуспех (failure free survival, FFS), общото време до събитие на крайната точка – най-ранното събитие от следните: i) рецидив или повторна поява на подлежащото заболяване или смърт поради подлежащото заболяване, ii) смърт без рецидив или iii) добавяне или започване на друго системно лечение за хронична GvHD.

REACH3 постига основната си цел. По време на първоначалния анализ (дата на заключване на данните: 08 май 2020 г.) ORR на седмица 24 от лечението е по-висока в рамото на руксолитиниб (49,7%) в сравнение с рамото на ННТ (25,6%). Има статистически значима разлика между двете рамена на лечение (стратифициран тест на Cochrane-Mantel-Haenszel, $p<0,0001$, двустранно, OR: 2,99; 95% CI: 1,86, 4,80). Резултатите са представени в Таблица 12.

На ден 169 в рамото както на руксолитиниб, така и на ННТ, съответно 2,4% и 12,8% от пациентите, които не са отговорили на лечението, са имали прогресия на заболяването.

Таблица 12 Честота на общ отговор на ден 169 в REACH3

	Руксолитиниб N=165		**ННТ N=164**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Общ отговор	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86, 4,80)			
p-стойност (двустранно)	p<0,0001			
Пълен отговор	11 (6,7)		5 (3,0)	
Частичен отговор	71 (43,0)		37 (22,6)	

Основната вторична крайна точка FFS показва статистически значимо намаляване на риска с 63% при руксолитиниб спрямо ННТ (HR: 0,370; 95% CI: 0,268, 0,510, p<0,0001). На 6 месеца повечето от FFS събитията са „добавяне или започване на друго системно лечение за хронична GvHD“ (вероятността за това събитие е 13,4% спрямо 48,5% съответно за рамената на руксолитиниб и на ННТ). Резултатите за „рецидив на подлежащото заболяване“ и „смърт без рецидив“ (non-relapse mortality, NRM) са 2,46% спрямо 2,57% и 9,19% спрямо 4,46% съответно в рамената на руксолитиниб и на ННТ. Не се наблюдава разлика в кумулативната честота между рамената на лечение, ако се вземе предвид само NRM.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтният лекарствен продукт, съдържащ руксолитиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на МФ и ПВ. При педиатрични пациенти с GvHD на възраст над 2 години безопасността и ефикасността на руксолитиниб са подкрепени с доказателства от рандомизираните проучвания фаза 3 REACH2 и REACH3, както и от отворените, проучвания фаза 2 с едно рамо REACH4 и REACH5 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Дизайнът с едно рамо не изолира приноса на руксолитиниб към общата ефикасност.

Остра реакция на присадката срещу приемателя
В REACH4 45 педиатрични пациенти с остра GvHD степен 2 до 4 са лекувани с руксолитиниб и кортикостероиди +/– CNIs за оценка на безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на руксолитиниб. Пациентите са включени в 4 групи според възрастта (Група 1 [≥12 години до <18 години, N=18], Група 2 [≥6 години до <12 години, N=12], Група 3 [≥2 години до <6 години, N=15] и Група 4 [≥28 дни до <2 години, N=0]). Дозите, които са проучвани, са 10 mg два пъти дневно при Група 1, 5 mg два пъти дневно при Група 2 и 4 mg/m^2 два пъти дневно при Група 3, като пациентите са лекувани в продължение на 24 седмици или до прекратяване на лечението. Руксолитиниб е прилаган или като таблетка от 5 mg, или като капсула/перорален разтвор за педиатрични пациенти <12 години.

Включените пациенти са или рефрактерни на кортикостероиди, или нелекувани преди това. Пациентите са считани за рефрактерни на кортикостероиди според институционалните критерии или по лекарско решение, в случай че не са налични институционални критерии, като е разрешено да са приемали не повече от едно допълнително предишно системно лечение за остра GvHD в допълнение към кортикостероиди. Пациентите са считани за нелекувани, ако преди това не са получавали системно лечение за остра GvHD (с изключение на предшестваща системна кортикостероидна терапия с метилпреднизолон или еквивалент за максимум 72 часа след поява на остра GvHD). В допълнение към руксолитиниб пациентите са лекувани със системни кортикостероиди и/или CNI (циклоспорин или такролимус), като лечение с локални кортикостероиди също е било разрешено съгласно институционалните ръководства. В REACH4 40 пациенти (88,9%) са получавали съпътстващо CNIs. Пациентите са могли да получават също и стандартно поддържащо лечение след алогенна трансплантация на стволови клетки, включващо антиинфекциозни лекарствени продукти и трансфузии. Приемът на руксолитиниб е прекратяван при липса на отговор на ден 28 при лечение на остра GvHD.

Понижаване на дозата руксолитиниб е било позволено след посещението на ден 56.

Броят на мъжете и жените пациенти е съответно 62,2% (n=28) и 37,8% (n=17). Като цяло 27 пациенти (60,0%) са имали подлежащо злокачествено заболяване, най-често левкемия (26 пациенти, 57,8%). От 45-те педиатрични пациенти, включени в REACH4, 13 (28,9%) са с нелекувана преди това остра GvHD, а 32 (71,1%) са със стероид-рефрактерна остра GvHD. На изходно ниво 64,4% от пациентите са със степен II, 26,7% са със степен III и 8,9% са със степен IV остра GvHD.

Честотата на общ отговор (ORR) на ден 28 (първична крайна точка за ефикасност) в REACH4 е 84,4% (90% CI: 72,8, 92,5) при всички пациенти, с CR при 48,9% от пациентите и PR при 35,6% от пациентите. По отношение на статуса преди лечението, ORR на ден 28 е 90,6% при рефрактерните на кортикостероиди (SR) пациенти.

Честотата на траен OR на ден 56 (основна вторична крайна точка), измерена като процент пациенти, достигнали CR или PR на ден 28 и поддържащи CR или PR на ден 56) е 66,7% при всички пациенти в REACH4 и 68,8% при SR пациенти.

Хронична реакция на присадката срещу приемателя
В REACH5 45 педиатрични пациенти с умерено тежка или тежка хронична GvHD са лекувани с руксолитиниб и кортикостероиди +/– CNIs за оценка на безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на руксолитиниб. Пациентите са включени в 4 групи според възрастта (Група 1 [≥12 години до <18 години, N=22], Група 2 [≥6 години до <12 години, N=16], Група 3 [≥2 години до <6 години, N=7] и Група 4 [≥28 дни до <2 години, N=0]). Дозите, които са проучвани, са 10 mg два пъти дневно при Група 1, 5 mg два пъти дневно при Група 2 и 4 mg/m^2 два пъти дневно при Група 3, като пациентите са лекувани в продължение на 39 цикъла/156 седмици или до прекратяване на лечението. Руксолитиниб е прилаган или като таблетка от 5 mg, или като перорален разтвор за педиатрични пациенти <12 години.

Включените пациенти са или рефрактерни на кортикостероиди, или нелекувани преди това. Пациентите са считани за рефрактерни на кортикостероиди според институционалните критерии или по лекарско решение, в случай че не са налични институционални критерии, като е разрешено да са приемали допълнително предишно системно лечение за хронична GvHD в допълнение към кортикостероиди. Пациентите са считани за нелекувани, ако преди това не са получавали системно лечение за хронична GvHD (с изключение на предшестваща системна кортикостероидна терапия с метилпреднизолон или еквивалент за максимум 72 часа след поява на хронична GvHD). В допълнение към руксолитиниб пациентите са продължили да използват системни кортикостероиди и/или CNI (циклоспорин или такролимус), като лечение с локални кортикостероиди също е било разрешено съгласно институционалните ръководства. В REACH5 23 пациенти (51,1%) са получавали съпътстващо CNIs. Пациентите са могли да получават също и стандартно поддържащо лечение след алогенна трансплантация на стволови клетки, включващо антиинфекциозни лекарствени продукти и трансфузии. Приемът на руксолитиниб е прекратяван при липса на отговор към лечението на хронична GvHD на ден 169.

Понижаване на дозата руксолитиниб е било позволено след посещението на ден 169.

Броят на мъжете и жените пациенти е съответно 64,4% (n=29) и 35,6% (n=16), като 30 пациенти (66,7%) са имали анамнеза за подлежащо злокачествено заболяване преди трансплантацията, най-често левкемия (27 пациенти, 60%).

От 45-те педиатрични пациенти, включени в REACH5, 17 (37,8%) са с нелекувана преди това хронична GvHD, а 28 (62,2%) са пациенти със SR хронична GvHD. Заболяването е тежко при 62,2% от пациентите и умерено тежко при 37,8% от пациентите. При тридесет и един (68,9%) от пациентите е имало засягане на кожата, при осемнадесет (40%) е имало засягане на устата, а при четиринадесет (31,1%) – засягане на белите дробове.

ORR на ден 169 (първична крайна точка за ефикасност) е 40% (90% CI: 27,7, 53,3) при всички педиатрични пациенти в REACH5 и 39,3% при SR пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Руксолитиниб е вещество, отнасящо се към клас 1 на Биофармацевтичната система за класификация (Biopharmaceutical Classification System, BCS), характеризиращо се с висок пермеабилитет, силна разтворимост и бързо разтваряне на продукта. В клиничните проучвания руксолитиниб се абсорбира бързо след перорално приложение, като максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига приблизително 1 час след приложението на дозата. Данните от едно проучване за баланс на масите при хора показват, че пероралната абсорбция на руксолитиниб като руксолитиниб или метаболити, образувани след първо преминаване, е 95% или по-голяма. Средната C_{max} на руксолитиниб и общата експозиция (AUC) се повишават пропорционално след приложението на единична доза в интервала 5 до 200 mg. Няма клинично значима промяна във фармакокинетиката на руксолитиниб при приложение с храни с високо съдържание на мазнини. Средната C_{max} се намалява умерено (24%), докато средната AUC остава почти непроменена (4% повишение) при приложение с храни с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние е приблизително 75 литра при пациентите с МФ и ПВ, 67,5 литра при юноши и възрастни пациенти с остра GvHD и 60,9 литра при юноши и възрастни пациенти с хронична GvHD. Средният обем на разпределение в стационарно състояние е приблизително 30 литра при педиатрични пациенти с остра или хронична GvHD и с телесна повърхност (body surface area, BSA) под 1 m^2. При клинично значими концентрации, руксолитиниб се свързва *in vitro* с плазмените протеини приблизително 97%, предимно с албумин. При авторадиография на цялото тяло в проучване при плъхове е показано, че руксолитиниб не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

Руксолитиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4 (>50%), с допълнителното участие на CYP2C9. Основното съединение е преобладаващата част в плазмата при хора, представлявайки приблизително 60% от лекарство-свързаните вещества в циркулацията. В плазмата са налични два основни активни метаболита, представляващи 25% и 11% от AUC на основното съединение. Тези метаболити имат една втора до една пета от JAK-свързаната фармакологична активност на основното съединение. Общо активните метаболити допринасят с 18% за общата фармакодинамика на руксолитиниб. Прилаган в клинично значими концентрации руксолитиниб не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не е мощен индуктор на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4, въз основа на *in vitro* проучвания. *In vitro* данните показват, че руксолитиниб може да инхибира P-gp и BCRP.

Елиминиране

Руксолитиниб се елиминира предимно чрез метаболизиране. Средният елиминационен полуживот на руксолитиниб е приблизително 3 часа. След единична перорална доза на [^{14}C]-маркиран руксолитиниб при здрави възрастни индивиди, елиминирането бива предимно чрез метаболизиране, като 74% от радиоактивността се екскретира в урината, а 22% чрез фецеса. Непромененото основно съединение дава по-малко от 1% от общата екскретирана радиоактивност.

Линейност/нелинейност

Пропорционалност на дозата се демонстрира в проучвания с еднократно и многократно прилагане на дозата.

Специални популации

Ефекти на възрастта, пола и расата
Въз основа на проучвания при здрави индивиди не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на руксолитиниб по отношение на пола и расовата принадлежност.

Популационна фармакокинетика
При популационна фармакокинетична оценка при пациенти с МФ не се установява връзка между клирънса след перорално приложение и възрастта и расовата принадлежност на пациентите. Прогнозираният клирънс след перорално приложение е 17,7 l/h при жени и 22,1 l/h при мъже с вариабилност от 39% между отделните пациенти с МФ. Клирънсът е 12,7 l/h при пациентите с ПВ, с интериндивидуална вариабилност 42% и без явна връзка между пероралния клирънс и пола, възрастта на пациентите или расата, въз основа на популационна фармакокинетична оценка при пациенти с ПВ. Клирънсът е 10,4 l/h при юноши и възрастни пациенти с остра GvHD и 7,8 l/h при юноши и възрастни пациенти с хронична GvHD, с интериндивидуална вариабилност 49%. При педиатрични пациенти с остра или хронична GvHD и с BSA под 1 m^2, клирънсът е между 6,5 и 7 l/h. Няма явна връзка между пероралния клирънс и пола, възрастта на пациентите или расата, въз основа на популационна фармакокинетична оценка при пациенти с GvHD. При доза 10 mg два пъти дневно, експозицията е повишена при пациенти с GvHD с малка BSA. При участници с BSA 1 m^2, 1,25 m^2 и 1,5 m^2 очакваната средна експозиция (AUC) е съответно 31%, 22% и 12% по-висока от тази при типичен възрастен (1,79 m^2).

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на руксолитиниб при педиатрични пациенти на възраст <18 години с МФ и ПВ не е установена.

Както при възрастните пациенти с GvHD, руксолитиниб се абсорбира бързо след перорално приложение при педиатрични пациенти с GvHD. При деца на възраст между 6 и 11 години прилагането на доза 5 mg два пъти дневно постига сравнима експозиция с доза 10 mg два пъти дневно при юноши и възрастни с остра и хронична GvHD, което потвърждава подхода за съпоставяне на експозицията, приложен като част от допускането на екстраполация. При деца на възраст между 2 и 5 години с остра и хронична GvHD чрез подхода за съпоставяне на експозицията се определя доза 8 mg/m^2 два пъти дневно.

Руксолитиниб не е оценен при педиатрични пациенти с остра или хронична GvHD на възраст под 2 години, затова е използвано моделиране, при което се отчитат свързаните с възрастта аспекти при по-млади пациенти, за да се предвиди експозицията при тези пациенти въз основа на данните при възрастните пациенти.

Според сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с остра или хронична GvHD, клирънсът на руксолитиниб се понижава с намаляване на BSA. След коригиране на ефекта на BSA, другите демографски фактори като възраст, телесно тегло и индекс на телесната маса, нямат клинично значими ефекти върху експозицията на руксолитиниб.

Бъбречно увреждане
Бъбречната функция е определена като са използвани както формулата за модификация на диетата при бъбречно заболяване (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), така и креатинина в урината. След единична доза руксолитиниб 25 mg, експозицията на руксолитиниб е подобна при индивиди с различна степен на увреждане на бъбречната функция и такива с нормална бъбречна функция. Независимо от това се наблюдава тенденция за повишаване на

плазмената AUC на метаболитите при увеличаване на степента на бъбречното увреждане, което е най-силно изразено при индивиди с тежко бъбречно увреждане. Не е известно дали повишената метаболитна експозиция е от значение за безопасността. Препоръчва се коригиране на дозата при пациентите с тежко бъбречно заболяване и терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Прилагането само в дните на провеждане на диализата намалява метаболитната експозиция, но също така и фармакодинамичния ефект, особено в дните между диализите.

Чернодробно увреждане
След единична доза руксолитиниб 25 mg при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане, средната AUC на руксолитиниб се повишава при пациентите с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане съответно с 87%, 28% и 65% при сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Няма ясно установена връзка между AUC и степента на чернодробното увреждане по Child-Pugh. Терминалният елиминационен полуживот е удължен при пациентите с чернодробно увреждане спрямо здрави контроли (4,1 до 5,0 часа спрямо 2,8 часа). Препоръчва се намаляване на дозата с приблизително 50% при пациенти с МФ и ПВ с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с GvHD с чернодробно увреждане, което не е свързано с GvHD, началната доза руксолитиниб трябва да бъде намалена с 50%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Руксолитиниб е оценен във фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност, както и в проучване за канцерогенност. Прицелните органи, свързани с фармакологичното действие на руксолитиниб, в проучванията за многократно прилагане са костният мозък, периферната кръв и лимфоидните тъкани. Инфекции, обикновено свързани с имуносупресия, са забелязани при кучета. Забелязано е нежелано понижение на кръвното налягане, съчетано с повишаване на сърдечната честота при телеметрично проучване при кучета и нежелано намаляване на минутния обем в респираторно проучване при плъхове. Границите на нивото без нежелани реакции (базирани на C_{max} на несвързаното вещество) в проучвания при кучета и плъхове са съответно 15,7-пъти и 10,4-пъти по-високи спрямо максималната препоръчителна доза при хора 25 mg два пъти дневно. Не са установени ефекти при оценка на неврофармакологичните свойства на руксолитиниб.

В проучвания при ювенилни плъхове приложението на руксолитиниб води до ефекти върху растежа и костите. Забавен растеж на костите се наблюдава при дози ≥5 mg/kg/ден, когато третирането започва на ден 7 след раждането (сравнимо с новородено дете) и при ≥15 mg/kg/ден, когато третирането започва на ден 14 или 21 след раждането (сравнимо с дете на 1-3 години). Фрактури и ранна смърт на плъховете се наблюдават при дози ≥30 mg/kg/ден, когато третирането започва на ден 7 след раждането. Въз основа на AUC на несвързаното вещество, експозицията при NOAEL (ниво, при което не се наблюдава нежелан ефект) при ювенилни плъхове, третирани на ден 7 след раждането, е 0,3 пъти тази при възрастни пациенти, приемащи 25 mg два пъти дневно, докато забавяне на растежа на костите и фрактури възникват при експозиции, които са съответно 1,5 и 13 пъти тази при възрастни пациенти, приемащи 25 mg два пъти дневно. Ефектите като цяло са по-тежки, когато приложението се започне по-рано след раждането. Освен ефекта върху развитието на костите, останалите ефекти на руксолитиниб при ювенилни плъхове са подобни на тези при възрастни плъхове. Ювенилните плъхове са по-чувствителни, отколкото възрастните плъхове към токсичността на руксолитиниб.

В проучвания при животни руксолитиниб понижава феталното тегло и повишава постимплантационните загуби. Няма данни за тератогенни ефекти при плъхове и зайци. Независимо от това, тъй като границите на експозицията са ниски спрямо най-високата клинична доза, резултатите са с ограничено значение при хора. Не са установени ефекти по отношение на фертилитета. В проучване за пре- и постнатално развитие се установява леко удължаване на гестационния период, намален брой имплантационни места и намален брой на

малките. При малките се наблюдава понижено средно тегло при раждане и кратък период на понижено средно наддаване на телесно тегло. При плъхове в период на лактация руксолитиниб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото в концентрация, която е 13 пъти по-висока, отколкото плазмената концентрация. Руксолитиниб не е мутагенен или кластогенен. Руксолитиниб не е канцерогенен в Tg.rasH2 трансгенен миши модел.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Повидон К-30
Натриев нишестен гликолат
Хидроксипропилцелулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/PVC-алуминиеви блистери или перфорирани блистери с единични дози.

- Опаковки, съдържащи 14, 20, 56 или 196 таблетки, или групови опаковки, съдържащи 168 (3 опаковки по 56) таблетки в блистери.
- Опаковки, съдържащи 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 или 196 × 1 таблетки, или групови опаковки, съдържащи 168 × 1 таблетки (3 опаковки по 56 × 1 таблетки), в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове или типове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
EU/1/26/2076/001
EU/1/26/2076/002
EU/1/26/2076/003
EU/1/26/2076/004
EU/1/26/2076/005
EU/1/26/2076/006
EU/1/26/2076/007
EU/1/26/2076/008
EU/1/26/2076/009
EU/1/26/2076/010

Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
EU/1/26/2076/011
EU/1/26/2076/012
EU/1/26/2076/013
EU/1/26/2076/014
EU/1/26/2076/015
EU/1/26/2076/016
EU/1/26/2076/017
EU/1/26/2076/018
EU/1/26/2076/019
EU/1/26/2076/020

Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
EU/1/26/2076/021
EU/1/26/2076/022
EU/1/26/2076/023
EU/1/26/2076/024
EU/1/26/2076/025
EU/1/26/2076/026
EU/1/26/2076/027
EU/1/26/2076/028
EU/1/26/2076/029
EU/1/26/2076/030

Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
EU/1/26/2076/031
EU/1/26/2076/032
EU/1/26/2076/033
EU/1/26/2076/034
EU/1/26/2076/035
EU/1/26/2076/036
EU/1/26/2076/037
EU/1/26/2076/038
EU/1/26/2076/039
EU/1/26/2076/040

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia, BBG3000
Малта

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

14 таблетки
20 таблетки
56 таблетки
196 таблетки
14 × 1 таблетки
20 × 1 таблетки
56 × 1 таблетки
196 × 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/001	14 таблетки
EU/1/26/2076/002	14 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/003	20 таблетки
EU/1/26/2076/004	20 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/005	56 таблетки
EU/1/26/2076/006	56 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/009	196 таблетки
EU/1/26/2076/010	196 × 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки
Групова опаковка: 168 × 1 (3 опаковки по 56 × 1) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 × 1 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/007 56 таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
ruxolitinib

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд





ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

14 таблетки
20 таблетки
56 таблетки
196 таблетки
14 × 1 таблетки
20 × 1 таблетки
56 × 1 таблетки
196 × 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/011	14 таблетки
EU/1/26/2076/012	14 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/013	20 таблетки
EU/1/26/2076/014	20 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/015	56 таблетки
EU/1/26/2076/016	56 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/019	196 таблетки
EU/1/26/2076/020	196 × 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки
Групова опаковка: 168 × 1 (3 опаковки по 56 × 1) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 × 1 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/017 56 таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
ruxolitinib

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд





ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

14 таблетки
20 таблетки
56 таблетки
196 таблетки
14 × 1 таблетки
20 × 1 таблетки
56 × 1 таблетки
196 × 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/021	14 таблетки
EU/1/26/2076/022	14 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/023	20 таблетки
EU/1/26/2076/024	20 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/025	56 таблетки
EU/1/26/2076/026	56 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/029	196 таблетки
EU/1/26/2076/030	196 × 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки
Групова опаковка: 168 × 1 (3 опаковки по 56 × 1) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 × 1 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/027 56 таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
ruxolitinib

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд





ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

14 таблетки
20 таблетки
56 таблетки
196 таблетки
14 × 1 таблетки
20 × 1 таблетки
56 × 1 таблетки
196 × 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/031	14 таблетки
EU/1/26/2076/032	14 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/033	20 таблетки
EU/1/26/2076/034	20 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/035	56 таблетки
EU/1/26/2076/036	56 × 1 таблетки
EU/1/26/2076/039	196 таблетки
EU/1/26/2076/040	196 × 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки
Групова опаковка: 168 × 1 (3 опаковки по 56 × 1) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 × 1 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: / EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2076/037 56 таблетки (групова опаковка)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № / Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Руксолитиниб Zentiva 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
ruxolitinib

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд





Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки
Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки
Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки
Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки
руксолитиниб (ruxolitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Информацията в тази листовка се отнася за Вас или Вашето дете, но в листовката е написано само „Вие“.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Руксолитиниб Zentiva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Руксолитиниб Zentiva
3. Как да приемате Руксолитиниб Zentiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Руксолитиниб Zentiva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Руксолитиниб Zentiva и за какво се използва

Руксолитиниб Zentiva съдържа активното вещество руксолитиниб.

Руксолитиниб Zentiva се използва за лечение на възрастни пациенти с увеличена слезка или със симптоми, свързани с миелофиброза, рядка форма на рак на кръвта.

Руксолитиниб Zentiva се използва също за лечение на възрастни пациенти с полицитемия вера, които са резистентни или имат непоносимост към хидроксиурея.

Руксолитиниб Zentiva се използва също за лечение на:
- деца на възраст 28 дни и по-големи и възрастни с остра реакция на присадката срещу приемателя (GvHD);
- деца на възраст 6 месеца и по-големи и възрастни с хронична GvHD.

Има две форми на GvHD: ранна форма, наречена остра GvHD, която обикновено се развива скоро след трансплантацията и може да засегне кожата, черния дроб и стомашно-чревния тракт, и форма, наречена хронична GvHD, която се развива по-късно, обикновено седмици до месеци след трансплантацията. Почти всеки орган може да бъде засегнат от хроничната GvHD.

Как действа Руксолитиниб Zentiva
Уголемяването на слезката е един от характерните признаци при миелофиброза. Миелофиброзата е заболяване на костния мозък, при което мозъкът се заменя от съединителна тъкан. Променениият костен мозък не може да произвежда достатъчно нормални кръвни клетки, в резултат на което слезката значително се уголемява. Блокирайки действието на определени ензими (наречени Янус кинази), Руксолитиниб Zentiva може да намали размера на слезката при пациентите с миелофиброза и да облекчи симптоми като повишена температура, нощно изпотяване, костна болка и загуба на тегло при пациентите с миелофиброза. Руксолитиниб

Zentiva може да помогне за намаляване на риска от развитие на сериозни кръвни или съдови усложнения.

Полицитемия вера е заболяване на костния мозък, при което костният мозък произвежда прекалено много червени кръвни клетки. Кръвта става по-гъста в резултат на увеличения брой на червените кръвни клетки. Руксолитиниб Zentiva може да облекчи симптомите, да намали размера на слезката и обема на червените кръвни клетки, образувани при пациентите с полицитемия вера, чрез селективно блокиране на ензими, наречени Янус кинази (JAK1 и JAK2), като по този начин потенциално да намали риска от сериозни кръвни или съдови усложнения.

Реакция на присадката срещу приемателя е усложнение, което се появява след трансплантация, когато определени клетки (Т клетки) в донорската присадка (напр. костен мозък) не разпознават клетките/органите на гостоприемника и ги атакуват. Чрез селективно блокиране на ензими, наречени Янус кинази (JAK1 и JAK2), Руксолитиниб Zentiva намалява признаците и симптомите на остра и хронична форма на реакцията на присадката срещу приемателя, което води до подобрение на заболяването и преживяемост на трансплантираните клетки.

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на Руксолитиниб Zentiva или защо Ви е било предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Руксолитиниб Zentiva

Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар. Те могат да се различават от общите указания в тази листовка.

Не приемайте Руксолитиниб Zentiva
- ако сте алергични към руксолитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте бременна или кърмите (вижте точка 2, раздел „Бременност, кърмене и контрацепция“).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Руксолитиниб Zentiva, ако:
- имате някакви инфекции. Може да се наложи да излекувате инфекцията, преди да започнете лечение с Руксолитиниб Zentiva;
- някога сте боледували от туберкулоза или ако сте имали близък контакт с някого, който е болен или е бил болен от туберкулоза. Възможно е Вашият лекар да направи изследвания, за да провери, дали имате туберкулоза или някаква друга инфекция;
- някога сте боледували от хепатит В;
- имате бъбречни проблеми или имате или сте имали чернодробни проблеми, тъй като може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друга доза Руксолитиниб Zentiva;
- някога сте имали рак, по-специално рак на кожата;
- имате или някога сте имали проблеми със сърцето;
- сте на възраст 65 години или повече. Пациентите на възраст 65 и повече години могат да бъдат изложени на повишен риск от проблеми със сърцето, включително инфаркт, и някои видове рак;
- сте пушач или сте пушили в миналото.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт по време на лечението с Руксолитиниб Zentiva, ако:
- имате повишена температура, втрисане или други симптоми на инфекции;
- имате хронична кашлица с жилки кръв в храчките, повишена температура, нощни изпотявания или загуба на тегло (това може да са признаци на туберкулоза);
- имате някой от следните симптоми или ако Ваш близък забележи, че имате някой от тези симптоми: объркаността или затруднено мислене, загуба на баланс или затруднено ходене, непохватност, затруднен говор, намалена сила или слабост в едната страна на тялото,

замъглено зрение и/или загуба на зрението. Това може да са признаци на сериозна мозъчна инфекция и Вашият лекар може да пожелае да проведе допълнителни изследвания и проследяване;
- получите болезнен обрив по кожата с мехури (това са признаци на херпес зостер);
- имате някакви промени по кожата. Това може да изисква по-нататъшно наблюдение, тъй като има съобщения за определени видове рак на кожата (немеланомен);
- внезапно получите задух или затруднено дишане, болка в гърдите или болка в горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка в крака или чувствителност, или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката, тъй като това може да са признаци на кръвни съсиреци във вените.

Деца и юноши
Това лекарство не е предназначено за употреба при деца или юноши на възраст под 18 години, които имат заболяването миелофиброза или полицитемия вера, тъй като не е проучено при тази възрастова група.

Руксолитиниб може да се използва за лечение на реакция на присадката срещу приемателя при пациенти на възраст 28 дни и по-големи. Пациентите, които не могат да гълтат таблетки цели, трябва да използват друга лекарствена форма, подходяща за тяхната възраст. Други лекарства, съдържащи руксолитиниб, може да са налични като перорален разтвор.

Други лекарства и Руксолитиниб Zentiva
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По време на лечението с Руксолитиниб Zentiva никога не трябва да започвате да приемате ново лекарство, без първо да се консултирате с лекаря, който Ви е предписал Руксолитиниб Zentiva. Това включва лекарства, които се отпускат по лекарско предписание, лекарства без рецепта, и билкови или алтернативни лекарства.

Особено важно е да споменете лекарства, съдържащи някои от следващите активни вещества, тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на Руксолитиниб Zentiva:
- Някои лекарства, които се използват за лечение на инфекции:
  - лекарства, които се използват за лечение на гъбични заболявания (като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол и вориконазол)
  - антибиотици, които се използват за лечение на бактериални инфекции (като кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин или еритромицин)
  - лекарства за лечение на вирусни инфекции, включително ХИВ инфекции/СПИН (като ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир)
  - лекарства за лечение на хепатит С (боцепревир, телапревир);
- Лекарство за лечение на депресия (нефазодон);
- Лекарства за лечение на високо кръвно налягане (хипертония) и стягане в областта на гръдния кош, тежест или болка (хронична стенокардия) (мибефрадил или дилтиазем);
- Лекарство за лечение на киселини (циметидин);
- Лекарство за лечение на сърдечни заболявания (авасимиб);
- Лекарства, които се използват за лечение на гърчове или припадъци (фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал и други антиепилептични средства);
- Лекарства, които се използват за лечение на туберкулоза (ТБ) (рифабутин или рифампицин);
- Билков продукт, който се използва за лечение на депресия (жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)).

Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни дали горното се отнася за Вас.

Бременност, кърмене и контрацепция

Бременност
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Не приемайте Руксолитиниб Zentiva по време на бременност (вижте точка 2, раздел „Не приемайте Руксолитиниб Zentiva“).

Кърмене
- Не кърмете, докато приемате Руксолитиниб Zentiva (вижте точка 2, раздел „Не приемайте Руксолитиниб Zentiva“). Посъветвайте се с Вашия лекар.

Контрацепция
- Прием на Руксолитиниб Zentiva не се препоръчва при жени, които могат да забременеят и не използват контрацепция. Говорете с Вашия лекар за това как да използвате подходяща контрацепция, за да се предпазите от забременяване по време на лечението с Руксолитиниб Zentiva.
- Говорете с Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате Руксолитиниб Zentiva.

Шофиране и работа с машини
Ако почувствате замаяност след приема на Руксолитиниб Zentiva, не шофирайте и не работете с машини.

Руксолитиниб Zentiva съдържа лактоза и натрий
Руксолитиниб Zentiva съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Руксолитиниб Zentiva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Преди да започнете лечението с Руксолитиниб Zentiva, както и по време на лечението, Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания, за да определи най-подходящата доза, да следи как се повлиявате от лечението и дали Руксолитиниб Zentiva има нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви или да спре лечението. Вашият лекар ще проверява внимателно дали имате признаци или симптоми на инфекция, преди започване на лечението и по време на лечението с Руксолитиниб Zentiva.

Миелофиброза
- Възрастни: Препоръчителната начална доза е 5 до 20 mg два пъти дневно. Максималната доза е 25 mg два пъти дневно.

Полицитемия вера
- Възрастни: Препоръчителната начална доза е 10 mg два пъти дневно. Максималната доза е 25 mg два пъти дневно.

Остра и хронична реакция на присадката срещу приемателя
- Деца на възраст от 6 години до по-малко от 12 години: Препоръчителната начална доза е 5 mg два пъти дневно.
- Деца на възраст 12 и повече години и възрастни: Препоръчителната начална доза е 10 mg два пъти дневно.

Други лекарства, които съдържат руксолитиниб, могат да са налични под формата на перорален разтвор за деца под 6 години и за пациенти, които имат затруднения с гълтането на цялата таблетка.

Трябва да приемате Руксолитиниб Zentiva всеки ден по едно и също време, с или без храна.

Вашият лекар ще Ви казва винаги точно колко таблетки Руксолитиниб Zentiva трябва да приемате.

Трябва да продължите да приемате Руксолитиниб Zentiva, толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви каже.

Ако сте приели повече от необходимата доза Руксолитиниб Zentiva
Ако случайно сте приели повече Руксолитиниб Zentiva, отколкото лекарят Ви е предписал, свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Руксолитиниб Zentiva
Ако сте пропуснали да приемете Руксолитиниб Zentiva, просто вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции при Руксолитиниб Zentiva са леки до умерени и като цяло изчезват след няколко дни до няколко седмици след започване на лечението.

Миелофиброза и полицитемия вера

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни.

Незабавно потърсете лекарска помощ преди да приемете следващата доза по схема, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
- признаци на кървене в стомаха или червата като отделяне на черни или кървави изпражнения, или повръщане на кръв
- неочаквана поява на синини и/или кървене, необичайна умора, задух при физически усилия или покой, необичайно бледа кожа или чести инфекции – възможни симптоми на нарушения на кръвта
- болезнен кожен обрив с мехури – възможни признаци на херпес зостер (*херпес зостер*)
- повишена температура, втрисане или други симптоми на инфекции
- понижен брой на червените кръвни клетки (*анемия*), понижен брой на белите кръвни клетки (*неутропения*) или понижен брой на кръвните плочици (*тромбоцитопения*)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):
- признаци на кървене в мозъка, като внезапна промяна в нивото на съзнание, постоянно главоболие, схованост, изтръпване, слабост или парализа

Други нежелани реакции
Другите възможни нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако получите тези нежелани реакции, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
- висок холестерол или масти в кръвта (*хипертриглицеридемия*)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели
- замаяност
- главоболие

- инфекции на пикочните пътища
- повишаване на теглото
- повишена температура, кашлица, затруднено или болезнено дишане, хриптене, болка в гръдния кош при дишане – възможни симптоми на пневмония
- високо кръвно налягане (*хипертония*), което също може да бъде причина за замаяност и главоболия
- запек
- високи нива на липаза в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):
- намален брой на трите вида кръвни клетки: червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (*панцитопения*)
- често отделяне на газове (*флатуленция*)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):
- туберкулоза
- възобновяване на хепатит В инфекция (която може да причини пожълтяване на кожата и очите, урина с тъмнокафяв цвят, болка от дясната страна на стомаха, повишена температура и гадене или повръщане)

Реакция на присадката срещу приемателя (GvHD)

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни.

Незабавно потърсете лекарска помощ преди да приемете следващата доза по схема, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
- признаци на инфекции с повишена температура, свързани с:
  - болка в мускулите, зачервяване на кожата и/или затруднено дишане (*инфекция с цитомегаловирус*)
  - болка при уриниране (инфекция на пикочните пътища)
  - ускорен пулс, обърканост и ускорено дишане (сепсис, което е състояние, свързано с инфекция и широко разпространено възпаление)
- чести инфекции, повишена температура, втрисане, възпаление на гърлото или язви на устата
- спонтанно кървене или образуване на синини – възможни симптоми на тромбоцитопения, причинена от нисък брой тромбоцити

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
- главоболие
- високо кръвно налягане (*хипертония*)
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания, включително:
  - високо ниво на липаза и/или амилаза
  - високо ниво на холестерол
  - отклонения във функционалните чернодробни показатели
  - повишено ниво на определен ензим в мускулите (повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
  - повишено ниво на креатинина – ензим, който може да показва, че Вашите бъбреци не функционират правилно
  - намален брой на трите вида кръвни клетки: червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (*панцитопения*)
- гадене
- умора, отпадналост, бледа кожа – възможни симптоми на анемия, причинена от ниски нива на червените кръвни клетки

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):
- повишена температура, болка в мускулите, болка или затруднения при уриниране, замъглено зрение, кашлица, простуда или затруднено дишане – възможни симптоми на инфекция с ВК вирус
- наддаване на тегло
- запек

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Руксолитиниб Zentiva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“/„EXP“.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Руксолитиниб Zentiva
Активното вещество на Руксолитиниб Zentiva е руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 5 mg Руксолитиниб Zentiva съдържа 5 mg руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 10 mg Руксолитиниб Zentiva съдържа 10 mg руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 15 mg Руксолитиниб Zentiva съдържа 15 mg руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 20 mg Руксолитиниб Zentiva съдържа 20 mg руксолитиниб.

Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон К-30, натриев нишестен гликолат, хидроксипропилцелулоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.

Как изглежда Руксолитиниб Zentiva и какво съдържа опаковката
Руксолитиниб Zentiva 5 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна и без надпис от другата страна, с диаметър приблизително 7,5 mm.
Руксолитиниб Zentiva 10 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна и без надпис от другата страна, с диаметър приблизително 9,3 mm.
Руксолитиниб Zentiva 15 mg таблетки са бели до почти бели, продълговати таблетки, с вдлъбнато релефно означение „15“ от едната страна и без надпис от другата страна, с ширина приблизително 7 mm и дължина приблизително 15,2 mm.
Руксолитиниб Zentiva 20 mg таблетки са бели до почти бели, продълговати таблетки, с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна и без надпис от другата страна, с ширина приблизително 7,4 mm и дължина приблизително 16,5 mm.

Руксолитиниб Zentiva таблетки се предлагат в PVC/PCTFE/PVC-алуминиеви блистери или перфорирани блистери с единични дози.

- Опаковки, съдържащи 14, 20, 56 или 196 таблетки, или групови опаковки, съдържащи 3 опаковки, всяка с 56 таблетки в блистери.
- Опаковки, съдържащи 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 или 196 × 1 таблетки, или групови опаковки, съдържащи 168 × 1 таблетки (3 опаковки по 56 × 1 таблетки), в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове или типове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

Производител
Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia, BBG3000
Малта

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 530 107 59
PV-Estonia@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.