PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 67,87 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 135,74 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 203,62 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 271,49 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
Bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením „5“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o průměru přibližně 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
Bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením „10“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o průměru přibližně 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
Bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s vyraženým označením „15“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o šířce přibližně 7 mm a délce přibližně 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
Bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s vyraženým označením „20“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o šířce přibližně 7,4 mm a délce přibližně 16,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myelofibróza (MF)

Přípravek Ruxolitinib Zentiva je indikován k léčbě dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky souvisejícími s primární myelofibrózou (chronickou idiopatickou myelofibrózou), postpolycytemickou myelofibrózou nebo myelofibrózou po esenciální trombocytemii.

Pravá polycytemie (polycythaemia vera – PV)

Přípravek Ruxolitinib Zentiva je indikován k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytemií, kteří jsou rezistentní na léčbu hydroxykarbamidem nebo ji netolerují.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD, *graft versus host disease*)

Akutní GvHD
Přípravek Ruxolitinib Zentiva je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

Chronická GvHD
Přípravek Ruxolitinib Zentiva je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ruxolitinib Zentiva má být zahajována pouze lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorové terapie.

Před zahájením léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů.

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů má být vyšetřen každé 2 až 4 týdny do stabilizace dávek přípravku Ruxolitinib Zentiva a dále pak dle klinické indikace (viz bod 4.4).

Dávkování

Počáteční dávka
Myelofibróza (MF)
Doporučená počáteční dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva u pacientů s MF je založena na počtu trombocytů (viz tabulka 1):

Tabulka 1 Počáteční dávky u pacientů s myelofibrózou

Počet trombocytů	**Počáteční dávka**
Více než 200×10^9/l	20 mg dvakrát denně
100×10^9/l až 200×10^9/l	15 mg dvakrát denně
75×10^9/l až $< 100 \times 10^9$/l	10 mg dvakrát denně
50×10^9/l až $< 75 \times 10^9$/l	5 mg dvakrát denně

Pravá polycytemie (PV)
Doporučená počáteční dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva u pacientů s PV je 10 mg podávaných dvakrát denně.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)
Doporučená počáteční dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva u akutní a chronické GvHD je založena na věku (viz tabulky 2 a 3):

Tabulka 2 Počáteční dávky u akutní reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	**Počáteční dávka**
12 let a starší	10 mg dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg dvakrát denně
28 dnů až méně než 6 let	8 mg/m^2 dvakrát denně

Tabulka 3 Počáteční dávky u chronické reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	**Počáteční dávka**
12 let a starší	10 mg dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg dvakrát denně
6 měsíců až méně než 6 let	8 mg/m^2 dvakrát denně

Uvedené počáteční dávky u GvHD mohou být podávány pacientům, kteří mohou polykat tablety vcelku.

Tablety Ruxolitinib Zentiva nejsou vhodné pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety vcelku, a pro děti mladší 6 let. Pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety vcelku, mohou být k dispozici jiné lékové formy pod různými obchodními názvy. Pokyny ohledně počáteční dávky naleznete v informacích o přípravku příslušné lékové formy.

Přípravek Ruxolitinib Zentiva lze přidat k léčbě kortikosteroidy a/nebo inhibitory kalcineurinu (CNI).

Úprava dávkování
Dávky mohou být dále titrovány dle účinnosti a bezpečnosti.

Myelofibróza a pravá polycytemie
Pokud je účinnost nedostatečná a je adekvátní krevní obraz, lze dávky přípravku zvýšit maximálně o 5 mg dvakrát denně, a to až do maximální dávky 25 mg dvakrát denně.

Počáteční dávka nemá být zvyšována během prvních čtyř týdnů léčby a poté ne častěji než v dvoutýdenních intervalech.

Léčba má být přerušena při poklesu trombocytů na méně než 50 × 10^9/l nebo při poklesu absolutního počtu neutrofilů na méně než 0,5 × 10^9/l. Při PV má být léčba také přerušena, pokud je hladina hemoglobinu pod 8 g/dl. Po návratu krevního obrazu nad tyto hodnoty může být podávání znovu zahájeno v dávce 5 mg dvakrát denně a postupně zvyšováno za pečlivého sledování kompletního krevního obrazu včetně diferenciálního počtu leukocytů.

Pokud se počet trombocytů během léčby sníží, jak je uvedeno v tabulce 4, má být zváženo snížení dávky, aby nebylo nutné léčbu zcela přerušit pro trombocytopenii.

Tabulka 4 Doporučené dávkování u pacientů s MF a trombocytopenií

	Dávkování v čase poklesu počtu trombocytů				
	25 mg dvakrát denně	20 mg dvakrát denně	15 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně
Počet trombocytů	**Upravená dávka**				
100×10^9/l až < 125×10^9/l	20 mg dvakrát denně	15 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna	Žádná změna
75×10^9/l až < 100×10^9/l	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna
50×10^9/l až < 75×10^9/l	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	Žádná změna
Méně než 50×10^9/l	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit

Při PV se má také zvážit snížení dávky, pokud hladina hemoglobinu klesne pod 12 g/dl, a snížení dávky se doporučuje, pokud hladina klesne pod 10 g/dl.

Reakce štěpu proti hostiteli
Snížení dávky a dočasné přerušení léčby může být nutné u pacientů s GvHD s trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem po standardní podpůrné léčbě zahrnující růstové faktory, protiinfekční terapie a transfuze. Doporučuje se snížení dávky o jednu úroveň (z 10 mg dvakrát denně na 5 mg dvakrát denně nebo z 5 mg dvakrát denně na 5 mg jednou denně). U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat přípravek Ruxolitinib Zentiva v dávce 5 mg jednou denně, je třeba léčbu přerušit. Podrobná doporučení ohledně dávkování jsou uvedena v tabulce 5.

Tabulka 5 Doporučené dávkování během léčby ruxolitinibem pro pacienty s GvHD a trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem

Laboratorní hodnoty	**Doporučené dávkování**
Počet trombocytů < 20×10^9/l	Snižte dávku přípravku Ruxolitinib Zentiva o jednu úroveň. Pokud během 7 dní bude počet trombocytů ≥ 20×10^9/l, dávku je možné navýšit na původní úroveň dávky, v opačném případě pokračujte s podáváním snížené dávky.
Počet trombocytů < 15×10^9/l	Přerušte užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva do hodnoty trombocytů ≥ 20×10^9/l, pak pokračujte s užíváním dávky o jednu úroveň nižší.
Absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ $0,5 \times 10^9$/l až < $0,75 \times 10^9$/l	Snižte dávku přípravku Ruxolitinib Zentiva o jednu úroveň. Obnovte původní úroveň dávky, pokud je ANC > 1×10^9/l.
Absolutní počet neutrofilů < $0,5 \times 10^9$/l	Přerušte užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva do hodnoty ANC > $0,5 \times 10^9$/l, pak pokračujte s užíváním dávky o jednu úroveň nižší. Pokud je ANC > 1×10^9/l, dávku je možné navýšit na původní úroveň dávky.
Zvýšený celkový bilirubin nesouvisející s GvHD (GvHD bez postižení jater)	> 3,0 až 5,0 × horní hranice normálních hodnot (ULN): Pokračujte v užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva s dávkou o jednu úroveň nižší až do ≤ 3,0 × ULN.

	> 5,0 až 10,0 × ULN: Přerušte užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva až na dobu 14 dní, dokud nebude hodnota celkového bilirubinu ≤ 3,0 × ULN. Pokud je celkový bilirubin ≤ 3,0 × ULN, dávkování je možné ponechat v současné dávce. Pokud není hodnota ≤ 3,0 × ULN po 14 dnech, pokračujte s dávkou o jednu úroveň nižší.
	> 10,0 × ULN: Přerušte užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva, dokud nebude hodnota celkového bilirubinu ≤ 3,0 × ULN, pak pokračujte s užíváním dávky o jednu úroveň nižší.
Zvýšený celkový bilirubin související s GvHD (jaterní GvHD)	> 3,0 × ULN: Pokračujte v užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva s dávkou o jednu úroveň nižší až do hodnoty celkového bilirubinu ≤ 3,0 × ULN.

Úprava dávkování při souběžné léčbě silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory CYP2C9/3A4
Pokud je ruxolitinib podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazolem), má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.5). Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) má být doporučená počáteční dávka, stanovená podle počtu trombocytů u pacientů s MF, PV a GvHD, snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně. Pacienti mají být během léčby ruxolitinibem pečlivě monitorováni s ohledem na bezpečnost a účinnost (viz bod 4.4).

Pro pacienty s terminálním selháním ledvin (ESRD, *end-stage renal disease*) léčené hemodialýzou existují pouze omezené údaje pro stanovení optimálního dávkování.
Farmakokinetické/farmakodynamické simulace založené na dostupných údajích o této populaci naznačují, že u pacientů s MF a ESRD na hemodialýze má být počáteční dávka podávaná pouze ve dnech hemodialýzy po jejím ukončení, a to 15 až 20 mg v jednotlivé dávce nebo ve dvou dávkách po 10 mg podávaných po 12 hodinách. Jednotlivá dávka 15 mg je doporučena v případě pacientů s MF a počtem trombocytů 100×10^9/l až 200×10^9/l. Jednotlivá dávka 20 mg nebo dvě dávky po 10 mg podávané po 12 hodinách jsou doporučeny u pacientů s MF a počtem trombocytů $> 200 \times 10^9$/l. Následující dávky (v jednotlivé dávce nebo ve dvou dávkách po 10 mg podávaných po 12 hodinách) mají být podávány pouze v den hemodialýzy, a to po jejím ukončení.

Doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV a ESRD na hemodialýze je jednotlivá dávka 10 mg nebo dvě dávky po 5 mg podávané po 12 hodinách, a to pouze v den podání hemodialýzy, a to po jejím ukončení. Tato doporučení pro dávkování jsou založená na simulacích a po jakékoli úpravě dávkování u pacientů s ESRD má následovat pečlivé individuální sledování bezpečnosti a účinnosti léčby. Pro dávkování u pacientů podstupujících peritoneální dialýzu a kontinuální venovenózní hemofiltraci nejsou k dispozici žádná data (viz bod 5.2).

Neexistují žádná data o pacientech s GvHD a ESRD.

Pacienti s poruchou funkce jater
U pacientů s MF a jakoukoli poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka, stanovená podle počtu trombocytů, snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně. Následující dávky mají být upraveny na základě pečlivého monitorování bezpečnosti a účinnosti léčby. Doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV je 5 mg dvakrát denně. Dávka ruxolitinibu může být dále titrována pro snížení rizika cytopenie (viz bod 4.4).

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 % (viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater související s GvHD a se zvýšeným celkovým bilirubinem > 3 × ULN má být krevní obraz kvůli možné toxicitě vyhodnocen častěji a je doporučené i snížení dávky o jednu úroveň.

Starší pacienti (≥ 65 let)
Starší pacienti nevyžadují žádnou specifickou úpravu dávkování.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Ruxolitinib Zentiva u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s MF a PV nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Ukončení léčby
V léčbě MF a PV lze pokračovat, dokud vyhodnocení přínosu a rizika zůstává pozitivní. Pokud ale nedojde během 6 měsíců od započetí léčby ke zmenšení velikosti sleziny nebo zlepšení příznaků, má být léčba ukončena.

U pacientů s určitým stupněm klinického zlepšení se doporučuje léčbu ruxolitinibem přerušit v případě setrvalého zvětšení délky sleziny o 40 % v porovnání s velikostí ve výchozím stavu (což odpovídá zhruba 25% zvýšení objemu sleziny), kdy zároveň nedochází k dalšímu zlepšení příznaků spojených s onemocněním.

U pacientů s GvHD s odpovědí na léčbu a po vysazení kortikosteroidů lze zvážit postupné vysazování přípravku Ruxolitinib Zentiva. Doporučuje se 50% snížení dávky přípravku Ruxolitinib Zentiva každé dva měsíce. Pokud se známky nebo příznaky GvHD znovu objeví během vysazování nebo po snížení dávky přípravku Ruxolitinib Zentiva, je třeba zvážit její opětovné navýšení.

Způsob podání

Přípravek Ruxolitinib Zentiva se užívá perorálně, s jídlem nebo bez jídla.

Při vynechání dávky nemá pacient užívat dávku navíc, ale má pokračovat další obvyklou předepsanou dávkou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Léčba ruxolitinibem může způsobit hematologické nežádoucí účinky, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů s MF, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než 50×10^9/l nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5 \times 10^9$/l (viz bod 4.2).

Bylo zjištěno, že pacienti s MF s nízkým počtem trombocytů (< 200×10^9/l) na začátku terapie mají vyšší riziko vzniku trombocytopenie během léčby.

Trombocytopenie je obecně reverzibilní a je obvykle zvládnuta snížením dávky nebo přechodným vysazením ruxolitinibu (viz body 4.2 a 4.8). Nicméně v případě klinické potřeby může být nezbytné podání transfuze trombocytů.

Vznik anemie u léčených pacientů si může vyžádat podání krevní transfuze. U těchto pacientů může být také nutné zvážit úpravu dávky nebo přerušení léčby.

Pacienti s hladinou hemoglobinu nižší než 10,0 g/dl při zahájení léčby mají vyšší riziko výskytu hladin hemoglobinu pod 8,0 g/dl během léčby v porovnání s pacienty s vyšší počáteční hladinou hemoglobinu (79,3 % oproti 30,1 %). U pacientů s počáteční hladinou hemoglobinu pod 10,0 g/dl je doporučeno častější sledování hematologických parametrů a klinických známek a symptomů nežádoucích účinků spojených s ruxolitinibem.

Neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9$/l) byla obecně reverzibilní a bylo možné ji zvládnout přechodným vysazením ruxolitinibu (viz body 4.2 a 4.8).

Kompletní krevní obraz má být sledován dle klinické indikace a dávka upravována dle doporučení (viz body 4.2 a 4.8).

Infekce

U pacientů léčených ruxolitinibem se vyskytly závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažných infekcí. Lékaři mají pečlivě sledovat pacienty léčené přípravkem Ruxolitinib Zentiva, aby rozpoznali známky a příznaky infekce a zahájili včas adekvátní léčbu. Léčba přípravkem Ruxolitinib Zentiva nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta.

U pacientů léčených ruxolitinibem byla hlášena tuberkulóza. Před zahájením léčby má být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. To může zahrnovat anamnézu, možnost předchozího kontaktu s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření, jako je rentgenové vyšetření plic, tuberkulinový test a/nebo test uvolnění interferonu gama. Lékaři si mají být vědomi rizika falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu, a to zejména u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu.

Zvýšení virové nálože viru hepatitidy B (titru HBV-DNA), se současným zvýšením hladin alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy i bez něj, bylo hlášeno u pacientů s chronickými infekcemi HBV, kteří užívali ruxolitinib. Před zahájením léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva se doporučuje provést screening na HBV. Pacienti s chronickou infekcí HBV mají být léčeni a sledováni podle klinických doporučení.

Herpes zoster

Lékaři mají poučit pacienty o časných známkách a příznacích herpes zoster a doporučit jim co možná nejvčasnější vyhledání léčby.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Při léčbě ruxolitinibem byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři se mají zaměřit zejména na příznaky nasvědčující PML, které nemusí zaznamenat sám pacient (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické příznaky nebo známky). U pacientů musí být sledovány jakékoli z těchto nových nebo zhoršujících se příznaků nebo známek a pokud se tyto příznaky/známky objeví, má být zváženo odeslání k neurologovi a provedení příslušných diagnostických testů na PML. Pokud je podezření na PML, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena.

Změny hladin/zvýšení hladin lipidů

Při léčbě ruxolitinibem byly pozorovány zvýšené hladiny lipidů, a to včetně celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Je doporučeno pravidelné sledování lipidů a případná léčba dyslipidemie dle klinických doporučení.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (jiného inhibitoru JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt MACE, definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda, ve srovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

MACE byly hlášeny u pacientů užívajících ruxolitinib. Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva mají být zváženy všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména pak u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Trombóza

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (jiného inhibitoru JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu v závislosti na dávce pozorována vyšší četnost žilních tromboembolických příhod (VTE) včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících ruxolitinib byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). U pacientů s MF a PV léčených v klinických studiích ruxolitinibem byly četnosti tromboembolických příhod u pacientů léčených ruxolitinibem a kontrolní skupiny podobné.

Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva je třeba zvážit všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)“).

Pacienti s příznaky trombózy mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni.

Druhé primární malignity

Ve velké randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (jiného inhibitoru JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomových kožních nádorů (NMSC), ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně ruxolitinibu, byly hlášeny lymfomy a další malignity.

U pacientů léčených ruxolitinibem byly hlášeny nemelanomové kožní nádory (NMSC), včetně bazocelulárního karcinomu, spinocelulárního karcinomu a karcinomu z Merkelových buněk. Většina pacientů s MF a PV měla v anamnéze prodlouženou léčbu hydroxykarbamidem a předchozí NMSC nebo premaligní kožní léze. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin
Počáteční dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva má být snížena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. U hemodialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin má být počáteční dávka určena dle počtu trombocytů pro pacienty s MF, zatímco doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV je jednotlivá dávka 10 mg (viz bod 4.2). Následující dávky (jednotlivá dávka 20 mg nebo dvě dávky po 10 mg podávané po 12 hodinách u pacientů s MF; jednotlivá dávka 10 mg nebo dvě dávky po 5 mg podávané po 12 hodinách u pacientů s PV) mají být podávány pouze ve dnech hemodialýzy po jejím ukončení. Další úprava dávkování má být prováděna za pečlivého monitorování bezpečnosti a účinnosti léčby. U pacientů s GvHD s těžkou poruchou funkce ledvin má být počáteční dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva snížena o přibližně 50 %. Další úprava dávkování má být prováděna na základě sledování bezpečnosti a účinnosti léčby. U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Pacientům, u nichž byla v průběhu léčby ruxolitinibem zjištěna porucha funkce jater, má být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů alespoň jednou za jeden až dva týdny v prvních 6 týdnech po zahájení léčby a dále dle klinické potřeby poté, co jsou jaterní funkce a krevní obraz stabilizovány.

Interakce

Pokud je přípravek Ruxolitinib Zentiva podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazolem), má být jednotlivá dávka přípravku Ruxolitinib Zentiva snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.2 a 4.5).

V průběhu léčby silným inhibitorem CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 se doporučuje častěji (např. dvakrát týdně) kontrolovat hematologické parametry a pečlivě sledovat klinické známky a příznaky nežádoucích účinků ruxolitinibu.

Souběžné podávání cytoredukční léčby s ruxolitinibem bylo spojeno se zvládnutelnými cytopeniemi (viz bod 4.2 úprava dávky během cytopenie).

Následky vysazení

Po přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva se mohou příznaky MF znovu objevit během přibližně jednoho týdne. Závažné nežádoucí účinky byly po přerušení léčby ruxolitinibem popsány zejména v souvislosti s akutním interkurentním onemocněním. Není jasné, zda k závažnosti těchto případů přispělo náhlé přerušení léčby ruxolitinibem. Pokud není náhlé přerušení léčby nutné, je vhodné zvážit postupné vysazování (snižování dávky) přípravku Ruxolitinib Zentiva, přestože přínos tohoto postupu nebyl prokázán.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Ruxolitinib Zentiva obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Ruxolitinib je eliminován metabolismem katalyzovaným CYP3A4 a CYP2C9. Léčivé přípravky inhibující tyto enzymy proto mohou zvýšit expozici ruxolitinibu.

Interakce vyžadující snížení dávky ruxolitinibu

Inhibitory CYP3A4
Silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze bocepreviru, klarithromycinu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, ritonaviru, mibefradilu, nefazodonu, nelfinaviru, posakonazolu, sachinaviru, telapreviru, telithromycinu, vorikonazolu)
Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) současně se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo u zdravých subjektů ke zvýšení C_{max} ruxolitinibu o 33 % a AUC ruxolitinibu o 91 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu. Poločas ruxolitinibu byl při současném podání ketokonazolu prodloužen z 3,7 na 6,0 hodiny.

Pokud je ruxolitinib podáván se silnými inhibitory CYP3A4, má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena přibližně o 50 % a podávána dvakrát denně.

Pacienti mají být pečlivě sledováni (např. dvakrát týdně) z důvodu možného vzniku cytopenií a dávka má být titrována na základě hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčby (viz bod 4.2).

Duální inhibitory CYP2C9 a CYP3A4
U zdravých subjektů vedlo souběžné podávání ruxolitinibu (jednorázová dávka 10 mg) s flukonazolem, duálním inhibitorem CYP2C9 a CYP3A4, ke zvýšení C_{max} ruxolitinibu o 47 % a AUC ruxolitinibu o 232 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při společném užití s léčivými přípravky, které jsou duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazolem) má být zváženo 50% snížení dávky. Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Induktory enzymů

Induktory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze avasimibu, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampinu (rifampicinu), třezalky tečkované (Hypericum perforatum))
Pacienti mají být pečlivě sledováni a dávka má být titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost (viz bod 4.2).

U zdravých subjektů, kterým byl ruxolitinib (jednorázová dávka 50 mg) podán po silném induktoru CYP3A4 rifampicinu (denní dávka 600 mg po dobu 10 dní), byla AUC ruxolitinibu o 70 % nižší než po podání samotného ruxolitinibu. Expozice aktivním metabolitům ruxolitinibu se nezměnila. V souhrnu byla farmakodynamická aktivita ruxolitinibu podobná, což naznačuje, že indukce CYP3A4 má minimální vliv na farmakodynamiku. Nicméně to může být spojené s vysokou dávkou ruxolitinibu, která vede k farmakodynamickým účinkům blízkým E_{max}. Je možné, že u konkrétního pacienta je nutné zvýšit dávku ruxolitinibu při zahájení léčby silným induktorem enzymu.

Další interakce, u nichž je třeba zvážit ovlivnění ruxolitinibu

Slabé nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze ciprofloxacinu, erythromycinu, amprenaviru, atazanaviru, diltiazemu, cimetidinu)
Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) následně po 4denním podávání erythromycinu v dávce 500 mg dvakrát denně vedlo u zdravých subjektů ke zvýšení C_{max} ruxolitinibu o 8 % a AUC ruxolitinibu o 27 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při souběžném podávání ruxolitinibu se slabými a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erythromycinem) není nutná úprava dávkování. Nicméně pacienti mají být po zahájení léčby středně silnými inhibitory CYP3A4 pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji cytopenie.

Účinky ruxolitinibu na další léčivé přípravky

Látky transportované P-glykoproteinem nebo dalšími transportéry
Ruxolitinib může inhibovat P-glykoprotein (P-gp) a BCRP (*breast cancer resistance protein*) ve střevě. To může vést ke zvýšení systémové expozice substrátům těchto transportérů, jako je dabigatran-etexilát, cyklosporin, rosuvastatin a případně digoxin. Doporučuje se sledování hladiny léčiva (TDM, *therapeutic drug monitoring*) nebo klinické sledování účinků dotčené látky.

Je možné, že potenciální inhibice P-gp a BCRP ve střevě může být minimalizována prodloužením času mezi podáními na nejdelší možnou míru.

Studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neinhiboval metabolismus perorálního substrátu CYP3A4 midazolamu. Proto není očekáváno zvýšení expozice substrátům CYP3A4 při kombinaci s ruxolitinibem. Další studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neovlivňuje farmakokinetiku perorálně podávané antikoncepce obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel. Proto se nepředpokládá, že by účinnost antikoncepce v této kombinaci byla snížena souběžným podáváním ruxolitinibu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ruxolitinibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie u zvířat prokázaly embryotoxický a fetotoxický účinek ruxolitinibu. Teratogenita nebyla u potkanů a králíků pozorována. Nicméně hraniční expozice byly při porovnání s nejvyšší klinickou dávkou nízké, a výsledky mají proto pro člověka omezený význam (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Z preventivních důvodů je podávání ruxolitinibu během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva používat účinnou antikoncepci. V případě otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva je nutné individuální zhodnocení rizika a přínosu léčby a důkladné poučení pacientky o potenciálních rizicích pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Ruxolitinib Zentiva nesmí být podáván v období kojení (viz bod 4.3) a kojení musí být při zahájení léčby ukončeno. Není známo, zda se ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Dostupná farmakodynamická a toxikologická data prokázala vylučování ruxolitinibu a jeho metabolitů do mateřského mléka u studovaných zvířat (viz bod 5.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku ruxolitinibu na fertilitu u člověka. Ve studiích na zvířatech nebyl žádný účinek na fertilitu pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ruxolitinib nemá žádný nebo jen zanedbatelný sedativní účinek. Pokud však pacient pozoruje závratě po užití přípravku Ruxolitinib Zentiva, má se vyhnout řízení a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Myelofibróza
Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byla trombocytopenie a anemie.

Hematologické nežádoucí účinky (jakéhokoli stupně dle klasifikace CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]) zahrnovaly anemii (83,8 %), trombocytopenii (80,5 %) a neutropenii (20,8 %).

Výskyt anemie, trombocytopenie a neutropenie závisí na podávané dávce.

Nejčastějšími třemi nehematologickými nežádoucími účinky byly tvorba podlitin (33,3 %), jiné krvácení (včetně epistaxe, krvácení po výkonu a hematurie) (24,3 %) a závrať (21,9 %).

Třemi nejčastějšími nehematologickými laboratorními abnormalitami identifikovanými jako nežádoucí účinky byly zvýšení alaninaminotransferázy (40,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (31,5 %) a hypertriacylglycerolemie (25,2 %). V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF nebyla pozorována hypertriacylglycerolemie ani zvýšená hladina aspartátaminotransferázy stupně 3 nebo 4 dle CTCAE a ani zvýšená hladina alaninaminotransferázy nebo hypercholesterolemie stupně 4 dle CTCAE.

U 30,0 % pacientů bylo pozorováno ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinnou souvislost.

Pravá polycytemie
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly anemie a zvýšená hladina alaninaminotransferázy.

Hematologické nežádoucí účinky (jakéhokoli stupně dle CTCAE) zahrnovaly anemii (61,8 %), trombocytopenii (25,0 %) a neutropenii (5,3 %). Anemie a trombocytopenie stupně 3 nebo 4 dle CTCAE byly hlášené u 2,9 %, resp. 2,6 % pacientů.

Tři nejčastější nehematologické nežádoucí účinky byly nárůst tělesné hmotnosti (20,3 %), závrať (19,4 %) a bolest hlavy (17,9 %).

Tři nejčastější nehematologické laboratorní abnormality (jakéhokoli stupně dle CTCAE) identifikované jako nežádoucí účinky byly zvýšená hladina alaninaminotransferázy (45,3 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (42,6 %) a hypercholesterolemie (34,7 %). Nebyl pozorován žádný případ zvýšené hladiny alaninaminotransferázy nebo hypercholesterolemie stupně 4 dle CTCAE, byl pozorován jeden případ zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy stupně 4 dle CTCAE.

U 19,4 % pacientů bylo pozorováno ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinnou souvislost.

Akutní GvHD
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) byly trombocytopenie, anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH2 a pediatričtí pacienti ze studie REACH4) byly anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza, hypercholesterolemie a trombocytopenie.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) zahrnovaly trombocytopenii (85,2 %, resp. 55,1 %), anemii (75,0 %, resp. 70,8 %) a

neutropenii (65,1 %, resp. 70,0 %). Anemie stupně 3 byla hlášena u 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 45,8 % pacientů u pediatrické souhrnné populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 31,3 %, resp. 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 14,6 %, resp. 22,4 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 17,9 %, resp. 20,6 % pacientů ve studii REACH2 a u 32,0 %, resp. 22,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly cytomegalovirová infekce (CMV) (32,3 %, resp. 31,4 %), sepse (25,4 %, resp. 9,8 %), infekce močových cest (17,9 %, resp. 9,8 %), hypertenze (13,4 %, resp. 17,6 %) a nauzea (16,4 %, resp. 3,9 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (54,9 %, resp. 63,3 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (52,3 %, resp. 50,0 %) a hypercholesterolemie (49,2 % resp. 61,2 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně zvýšení alaninaminotransferázy 3. stupně bylo hlášeno u 17,6 % pacientů ve studii REACH2 a 27,3 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 29,4 % pacientů ve studii REACH2 a u 21,6 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Chronická GvHD
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) byly anemie, hypercholesterolemie a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH3 a pediatričtí pacienti ze studie REACH5) byly neutropenie, hypercholesterolemie a zvýšená hladina alaninaminotransferázy.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) zahrnovaly anemii (68,6 %, resp. 49,1 %), neutropenii (36,2 %, resp. 59,3 %) a trombocytopenii (34,4 %, resp. 35,2 %). Anemie 3. stupně byla hlášena u 14,8 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 9,5 %, resp. 6,7 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,3 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 5,9 %, resp. 10,7 % dospělých a dospívajících pacientů ve studii REACH3 a u 7,7 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypertenze (15,0 %, resp. 14,5 %) a bolest hlavy (10,2 %, resp. 18,2 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypercholesterolemie (52,3 %, resp. 54,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (52,2 %, resp. 45,5 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (43,1 %, resp. 50,9 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně laboratorní abnormality 3. stupně hlášené u souhrnné populace pediatrických pacientů zahrnovaly zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (14,9 %) a zvýšenou hladinu aspartátaminotransferázy (11,5 %).

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 18,1 % pacientů ve studii REACH3 a u 14,5 % pacientů v souhrnné pediatrické populaci.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost ruxolitinibu u pacientů s MF byla hodnocena na základě dat z dlouhodobého sledování ze dvou klinických studií fáze 3 (COMFORT-I a COMFORT-II) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných k léčbě ruxolitinibem (n = 301) a pacientů, kteří užívali ruxolitinib po přechodu z ramen s kontrolní léčbou (n = 156). Medián expozice, na kterém jsou založeny kategorie frekvencí nežádoucích účinků u pacientů s MF, byl 30,5 měsíce (rozmezí 0,3 až 68,1 měsíce).

Bezpečnost ruxolitinibu u pacientů s PV byla hodnocena na základě dat z dlouhodobého sledování ze dvou klinických studií fáze 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných k léčbě ruxolitinibem (n = 184) a pacientů, kteří užívali ruxolitinib po přechodu z ramen s kontrolní léčbou (n = 156). Medián expozice, na kterém jsou založeny kategorie frekvencí nežádoucích účinků u pacientů s PV, byl 41,7 měsíce (rozmezí 0,03 až 59,7 měsíce).

Bezpečnost ruxolitinibu u pacientů s akutní GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH2 a ve studii fáze 2 REACH4. Studie REACH2 zahrnovala údaje od 201 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě ruxolitinibem (n = 152) a pacientů, kteří dostávali ruxolitinib po přechodu z nejlepší dostupné léčby (*best available therapy*, BAT) (n = 49). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 8,9 týdne (rozmezí 0,3 až 66,1 týdne). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky (6 pacientů ve studii REACH2 a 45 pacientů ve studii REACH4) byl medián expozice 16,7 týdne (rozmezí 1,1 až 48,9 týdne).

Bezpečnost ruxolitinibu u pacientů s chronickou GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH3 a ve studii fáze 2 REACH5. Studie REACH3 zahrnovala údaje od 226 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě ruxolitinibem (n = 165) a pacientů, kteří dostávali ruxolitinib po přechodu z BAT (n = 61). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 41,4 týdne (rozmezí 0,7 až 127,3 týdne). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky (10 pacientů ve studii REACH3 a 45 pacientů ve studii REACH5) byl medián expozice 57,1 týdne (rozmezí 2,1 až 155,4 týdne).

V klinickém studijním programu byla závažnost nežádoucích účinků hodnocena podle klasifikace CTCAE, definující stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký a stupeň 4 = život ohrožující nebo způsobující invaliditu, stupeň 5 = úmrtí.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u MF a PV (tabulka 6) a u akutní a chronické GvHD (tabulka 7) jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Frekvence přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je klasifikována podle následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 6 Kategorie frekvencí nežádoucích účinků hlášených ve studiích fáze 3 u MF a PV

Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence pro pacienty s MF	Kategorie frekvence pro pacienty s PV
Infekce a infestace		
Infekce močových cest[d]	Velmi časté	Velmi časté
Herpes zoster[d]	Velmi časté	Velmi časté
Pneumonie	Velmi časté	Časté
Sepse	Časté	Méně časté
Tuberkulóza	Méně časté	Není známo[e]
Reaktivace HBV	Není známo[e]	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému[a,d]		
Anemie[a]		
stupně 4 dle CTCAE[c] (< 6,5 g/dl)	Velmi časté	Méně časté
stupně 3 dle CTCAE[c] (< 8,0–6,5 g/dl)	Velmi časté	Časté
jakéhokoli stupně dle CTCAE[c]	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie[a]		
stupně 4 dle CTCAE[c] (< 25 × 10^9/l)	Časté	Méně časté
stupně 3 dle CTCAE[c] (50 × 10^9–25 × 10^9/l)	Velmi časté	Časté
jakéhokoli stupně dle CTCAE[c]	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie[a]		
stupně 4 dle CTCAE[c] (< 0,5 × 10^9/l)	Časté	Méně časté
stupně 3 dle CTCAE[c] (< 1,0 × 10^9–0,5 × 10^9/l)	Časté	Méně časté
jakéhokoli stupně dle CTCAE[c]	Velmi časté	Časté
Pancytopenie[a,b]	Časté	Časté
Krvácení (jakékoli případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, tvorba podlitin a jiné typy krvácení)	Velmi časté	Velmi časté
Tvorba podlitin	Velmi časté	Velmi časté
Gastrointestinální krvácení	Velmi časté	Časté
Intrakraniální krvácení	Časté	Méně časté
Jiné typy krvácení (zahrnují epistaxi, krvácení po výkonu a hematurii)	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Hypercholesterolemie[a] jakéhokoli stupně dle CTCAE[c]	Velmi časté	Velmi časté
Hypertriacylglycerolemie[a] jakéhokoli stupně dle CTCAE[c]	Velmi časté	Velmi časté

Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence pro pacienty s MF	Kategorie frekvence pro pacienty s PV
Zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému		
Závrať	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy		
Zvýšená hladina lipázy jakéhokoli stupně dle CTCAE[c]	Velmi časté	Velmi časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté
Flatulence	Časté	Časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy[a]		
stupně 3 dle CTCAE[c] (> 5 ×–20 × ULN)	Časté	Časté
Všechny CTCAE[c] stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy[a]		
jakéhokoli stupně dle CTCAE[c]	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy		
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté

[a] Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou.

[b] Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu < 100 g/l, počet trombocytů < 100 × 10^9/l a počet neutrofilů < 1,5 × 10^9/l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení

[c] Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) klasifikace, verze 3.0; stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký, stupeň 4 = život ohrožující

[d] Tyto nežádoucí účinky jsou diskutovány v textu.

[e] Nežádoucí účinky získané ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Po ukončení léčby se mohou u pacientů s MF znovu objevit příznaky MF jako je únava, bolest kostí, horečka, pruritus, noční pocení, symptomatická splenomegalie a snížení tělesné hmotnosti. Celkové symptomatické skóre pro příznaky MF se v klinických studiích u pacientů s MF vrátilo k výchozí hodnotě během 7 dnů po vysazení léčby (viz bod 4.4).

Tabulka 7 Kategorie frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích u GvHD

	Akutní GvHD (REACH2)	**Akutní GvHD (Souhrnná pediatrická populace)**	**Chronická GvHD (REACH3)**	**Chronická GvHD (Souhrnná pediatrická populace)**
Nežádoucí účinky	**Kategorie frekvence**	**Kategorie frekvence**	**Kategorie frekvence**	**Kategorie frekvence**
Infekce a infestace				
CMV infekce	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
stupně ≥ 3 dle CTCAE[3]	Velmi časté	Časté	Časté	N/A[5]
Sepse	Velmi časté	Časté	-[6]	-[6]
stupně ≥ 3 dle CTCAE[4]	Velmi časté	Časté	-[6]	-[6]
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
stupně ≥ 3 dle CTCAE	Časté	Časté	Časté	Časté
Infekce virem BK	-[6]	-[6]	Časté	Časté
stupně ≥ 3 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Méně časté	N/A[5]
Poruchy krve a lymfatického systému				
Trombocytopenie[1]	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
stupně 4 dle CTCAE	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Anemie[1]	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie[1]	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
stupně 4 dle CTCAE	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Pancytopenie[1,2]	Velmi časté	Velmi časté	-[6]	-[6]
Poruchy metabolismu a výživy				
Hypercholesterolemie[1]	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	Časté	N/A[5]	Časté	Časté
stupně 4 dle CTCAE	Časté	N/A[5]	Méně časté	Časté
Zvýšení tělesné hmotnosti	-[6]	-[6]	Časté	Časté
stupně ≥ 3 dle CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	Časté
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy	Časté	Časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně ≥ 3 dle CTCAE	Méně časté	N/A[5]	Časté	Časté
Cévní poruchy				
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně ≥ 3 dle CTCAE	Časté	Velmi časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy				
Zvýšená hladina lipázy[1]	-[6]	-[6]	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Časté	Časté
stupně 4 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina amylázy[1]	-[6]	-[6]	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Časté	Časté
stupně 4 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
Nauzea	Velmi časté	Časté	-[6]	-[6]
stupně ≥ 3 dle CTCAE	Méně časté	N/A[5]	-[6]	-[6]
Zácpa	-[6]	-[6]	Časté	Časté
stupně ≥ 3 dle CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

	Akutní GvHD (REACH2)	Akutní GvHD (Souhrnná pediatrická populace)	Chronická GvHD (REACH3)	Chronická GvHD (Souhrnná pediatrická populace)
Nežádoucí účinky	**Kategorie frekvence**	**Kategorie frekvence**	**Kategorie frekvence**	**Kategorie frekvence**
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy[1]	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
stupně 4 dle CTCAE	Časté	N/A[5]	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy[1]	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	Časté	Časté	Časté	Velmi časté
stupně 4 dle CTCAE	N/A[5]	N/A[5]	Méně časté	N/A[5]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi[1]	-[6]	-[6]	Velmi časté	Velmi časté
stupně 3 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
stupně 4 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
Poruchy ledvin a močových cest				
Zvýšení kreatininu v krvi[1]	-[6]	-[6]	Velmi časté	Časté
stupně 3 dle CTCAE	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
stupně 4 dle CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1] Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou.
[2] Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu < 100 g/l, počet trombocytů < 100×10^9/l a počet neutrofilů < $1,5 \times 10^9$/l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení.
[3] CTCAE verze 4.03.
[4] Sepse stupně ≥ 3 zahrnuje 20 (10 %) příhod stupně 5 ve studii REACH2. V souhrnné pediatrické populaci nebyly žádné příhody stupně 5.
[5] Neuplatňuje se: nebyly hlášeny žádné případy
[6] „-“: v této indikaci nezjištěný nežádoucí účinek

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anemie
V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku první anemie stupně 2 nebo vyššího dle CTCAE 1,5 měsíce. U jednoho pacienta (0,3 %) byla kvůli anemii ukončena léčba.

U pacientů užívajících ruxolitinib klesla průměrná hladina hemoglobinu o přibližně 10 g/l oproti výchozí hodnotě s minimem po 8 až 12 týdnech léčby. Poté došlo k opětovnému vzestupu a dosažení nového ustáleného stavu přibližně 5 g/l pod výchozí hodnotou. Tento průběh byl pozorován u pacientů bez ohledu na použití transfuzní léčby.

V randomizované, placebem kontrolované studii COMFORT-I dostalo v průběhu randomizované léčby 60,6 % pacientů s MF léčených ruxolitinibem a 37,7 % pacientů s MF léčených placebem transfuzi erytrocytů. Ve studii COMFORT-II dostalo transfuzi erytrocytů 53,4 % pacientů ve skupině léčené ruxolitinibem a 41,1 % pacientů ve skupině dostávající nejlepší dostupnou léčbu.

V randomizovaném období pivotních studií se anemie vyskytovala méně často u pacientů s PV než u pacientů s MF (40,8 % oproti 82,4 %). V populaci s PV byly hlášené nežádoucí účinky stupně 3 a 4 dle CTCAE u 2,7 % pacientů, zatímco u pacientů s MF byla frekvence 42,56 %.

V klinických studiích fáze 3 akutní (REACH2) a chronické (REACH3) GvHD byla anemie (všech stupňů) hlášena u 75,0 %, resp. 68,6 % pacientů, anemie stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 47,7 %, resp. 14,8 % pacientů. U pediatrických pacientů s akutní a chronickou GvHD byla anemie (všech stupňů) hlášena u 70,8 %, resp. 49,1 % pacientů, anemie stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 45,8 %, resp. 17,0 % pacientů.

Trombocytopenie
V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku trombocytopenie stupně 3 nebo 4 přibližně osm týdnů. Trombocytopenie byla obvykle po snížení dávky nebo přerušení léčby reverzibilní. Medián doby do obnovení počtu trombocytů nad 50×10^9/l byl 14 dní. Během randomizované periody byla podána transfuze trombocytů 4,7 % pacientů, kteří dostávali ruxolitinib, a 4,0 % pacientů dostávajících kontrolní léčbu. Léčbu bylo pro trombocytopenii nutno ukončit u 0,7 % pacientů užívajících ruxolitinib a u 0,9 % pacientů dostávajících kontrolní léčbu. Pacienti s počtem trombocytů 100×10^9/l až 200×10^9/l před zahájením léčby ruxolitinibem měli častěji trombocytopenii stupně 3 nebo 4 v porovnání s pacienty se vstupním počtem trombocytů > 200×10^9/l (64,2 % oproti 38,5 %).

V randomizovaném období pivotních studií byl podíl pacientů s trombocytopenií nižší u pacientů s PV (16,8 %) oproti pacientům s MF (69,8 %). Frekvence těžké (tj. stupeň 3 a 4 dle CTCAE) trombocytopenie byla nižší u pacientů s PV (2,7 %) než u pacientů s MF (11,6 %).

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla trombocytopenie 3. a 4. stupně pozorována u 31,3 % resp. 47,7 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byl výskyt trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (5,9 %, resp. 10,7 %) než u akutní GvHD. Frekvence trombocytopenie 3. stupně (14,6 %) a 4. stupně (22,4 %) u pediatrických pacientů s akutní GvHD byla nižší než ve studii REACH2. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byl výskyt trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (7,7 %, resp. 11,1 %) než u pediatrických pacientů s akutní GvHD.

Neutropenie
V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku neutropenie stupně 3 nebo 4 dvanáct týdnů. Během randomizované periody bylo zaznamenáno přerušení léčby nebo snížení dávky pro neutropenii u 1,0 % pacientů a 0,3 % pacientů muselo kvůli neutropenii léčbu ukončit.

V randomizovaném období klinických studií fáze 3 u pacientů s PV byla neutropenie hlášená u 1,6 % pacientů užívajících ruxolitinib oproti 7 % pacientů s referenční léčbou. V rameni s ruxolitinibem došlo u jednoho pacienta k rozvoji neutropenie stupně 4 dle CTCAE. Prodloužené sledování pacientů užívajících ruxolitinib prokázalo neutropenii stupně 4 dle CTCAE u dvou pacientů.

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla neutropenie 3. a 4. stupně pozorována u 17,9 % resp. 20,6 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byla neutropenie 3. a 4. stupně nižší (9,5 % a 6,7 %) než u akutní GvHD. U pediatrických pacientů byla frekvence neutropenie 3. a 4. stupně 32,0 %, resp. 22,0 % u akutní GvHD, a 17,3 %, resp. 11,1 % u chronické GvHD.

Krvácení
V pivotních klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byly krvácivé příhody (zahrnující intrakraniální krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu, tvorbu podlitin a jiné příhody krvácení) zaznamenány u 32,6 % pacientů užívajících ruxolitinib a u 23,2 % pacientů užívajících referenční léčby (placebo nebo nejlepší dostupnou léčbu). Výskyt příhod krvácení stupně 3 až 4 byl u pacientů léčených ruxolitinibem podobný jako u pacientů s referenčními léčbami (4,7 % oproti 3,1 %). U většiny pacientů s krvácivými příhodami během léčby byla hlášena tvorba podlitin (65,3 %). Podlitiny byly častěji zaznamenány u pacientů léčených ruxolitinibem v porovnání s pacienty s

referenčními léčbami (21,3 % oproti 11,6 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 1 % pacientů léčených ruxolitinibem a u 0,9 % pacientů s referenčními léčbami. Gastrointestinální krvácení bylo hlášeno u 5,0 % pacientů léčených ruxolitinibem oproti 3,1 % pacientů s referenčními léčbami. Jiné krvácivé příhody (zahrnující příhody jako je epistaxe, krvácení po výkonu a hematurie) byly hlášeny u 13,3 % pacientů léčených ruxolitinibem a u 10,3 % pacientů léčených referenčními léčbami.

Během dlouhodobého návazného sledování v klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF se kumulativní frekvence krvácivých příhod zvyšovala úměrně délce doby sledování. Nejčastěji hlášenými příhodami krvácení byla tvorba podlitin (33,3 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 1,3 % a krvácení do gastrointestinálního traktu u 10,1 % pacientů.

Ve srovnávacím období klinických studiích fáze 3 u pacientů s PV byly krvácivé příhody (zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, tvorbu podlitin a jiné příhody krvácení) hlášeny u 16,8 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 15,3 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 12,0 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2. Tvorba podlitin byla hlášena u 10,3 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 8,1 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 2,7 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2. U pacientů léčených ruxolitinibem nebyl hlášen ani jeden případ intrakraniálního nebo gastrointestinálního krvácení. Jeden pacient léčený ruxolitinibem měl krvácivou příhodu stupně 3 (krvácení po výkonu); krvácení stupně 4 nebylo hlášeno. Ostatní krvácivé příhody (zahrnující příhody jako epistaxi, krvácení po výkonu, krvácení dásní) byly hlášeny u 8,7 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 6,3 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 6,7 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2.

Během dlouhodobého návazného sledování v klinických studiích fáze 3 u pacientů s PV se kumulativní frekvence krvácivých příhod zvyšovala úměrně délce doby sledování. Nejčastěji hlášenými příhodami krvácení byla tvorba podlitin (17,4 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 0,3 % pacientů a krvácení do gastrointestinálního traktu u 3,5 % pacientů.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly krvácivé příhody hlášeny u 25,0 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a u 22,0 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: podlitiny (5,9 % v rameni s ruxolitinibem vs. 6,7 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (9,2 % vs. 6,7 %) a jiné krvácivé příhody (13,2 % vs. 10,7 %). Příhody intrakraniálního krvácení byly hlášeny u 0,7 % pacientů v rameni s BAT a u žádného pacienta v rameni s ruxolitinibem. U pediatrických pacientů byla frekvence u krvácivých příhod 23,5 %. Příhody hlášené u ≥ 5 % pacientů byly hemoragická cystitida a epistaxe (5,9 % každá). U pediatrických pacientů nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly krvácivé příhody hlášeny u 11,5 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a u 14,6 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: podlitiny(4,2 % v rameni s ruxolitinibem vs. 2,5 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (1,2 % vs. 3,2 %) a jiné krvácivé příhody (6,7 % vs. 10,1 %). U pediatrických pacientů byla frekvence krvácivých příhod 9,1 %. Hlášenými příhodami byly epistaxe, hematochezie, hematom, krvácení po výkonu a kožní krvácení (1,8 % každá). U pacientů s chronickou GvHD nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Infekce

V pivotních studiích fáze 3 u pacientů s MF byly hlášeny infekce močových cest stupně 3 nebo 4 u 1,0 % pacientů, herpes zoster u 4,3 % pacientů a tuberkulóza u 1,0 % pacientů. V klinických studiích fáze 3 byla hlášena sepse u 3,0 % pacientů. Prodloužené sledování pacientů léčených ruxolitinibem neprokázalo žádné trendy ke zvýšení výskytu sepse v čase.

V randomizovaném období klinických studií fáze 3 u pacientů s PV byl hlášen jeden případ (0,5 %) infekce močových cest stupně 3 dle CTCAE, infekce močových cest stupně 4 dle CTCAE nebyla hlášena. Výskyt herpes zoster byl obdobný u pacientů s PV (4,3 %) a u pacientů s MF (4,0 %). U pacientů s PV se objevilo jedno hlášení postherpetické neuralgie stupně 3 dle CTCAE. Pneumonie

byla hlášena u 0,5 % pacientů užívajících ruxolitinib oproti 1,6 % pacientů s referenční léčbou. U žádného pacienta v rameni s ruxolitinibem nebyla hlášena sepse ani tuberkulóza.

Během dlouhodobého návazného sledování v klinických studiích fáze 3 u pacientů s PV byly často hlášenými infekcemi infekce močových cest (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) a pneumonie (7,1 %). Sepse byla hlášena u 0,6 % pacientů. U žádného pacienta nebyla během dlouhodobého sledování hlášena tuberkulóza.

Ve studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) během *srovnávacího období* byly hlášeny infekce močových cest u 9,9 % (stupeň ≥ 3; 3,3 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 10,7 % (stupeň ≥ 3; 6,0 %) v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 28,3 % (stupeň ≥ 3; 9,3 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 24,0 % (stupeň ≥ 3; 10,0 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 12,5 % (stupeň ≥ 3; 11,1 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 8,7 % (stupeň ≥ 3; 6,0 %) v rameni s BAT. Infekce virem BK byla hlášena pouze v rameni s ruxolitinibem u 3 pacientů, jedna příhoda byla 3. stupně. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinibem byly hlášeny infekce močových cest u 17,9 % (stupeň ≥ 3; 6,5 %) a CMV infekce u 32,3 % (stupeň ≥ 3; 11,4 %) pacientů. CMV infekce s postižením orgánů byla pozorována u velmi malého počtu pacientů; CMV kolitida, CMV enteritida a CMV gastrointestinální infekce jakéhokoli stupně byly hlášeny u čtyř, dvou, resp. jednoho pacienta. Příhody sepse včetně septického šoku jakéhokoli stupně byly hlášeny u 25,4 % (stupeň ≥ 3; 21,9 %) pacientů. Infekce močových cest a sepse byly hlášeny s nižší frekvencí u pediatrických pacientů s akutní GvHD (9,8 % každá) ve srovnání s dospělými a dospívajícími pacienty. CMV infekce byly hlášeny u 31,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3; 5,9 %).

Ve studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) během *srovnávacího období* byly infekce močových cest hlášeny u 8,5 % (stupeň ≥ 3; 1,2 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3; 1,3 %) v rameni s BAT. Infekce virem BK byla hlášena u 5,5 % (stupeň ≥ 3; 0,6 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 1,3 % v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 9,1 % (stupeň ≥ 3; 1,8 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 10,8 % (stupeň ≥ 3; 1,9 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 2,4 % (stupeň ≥ 3; 2,4 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3; 5,7 %) v rameni s BAT. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinibem byly hlášeny infekce močových cest a infekce virem BK u 9,3 % (stupeň ≥ 3; 1,3 %) resp. 4,9 % (stupeň ≥ 3; 0,4 %) pacientů. CMV infekce a sepse byly hlášeny u 8,8 % (stupeň ≥ 3; 1,3 %) resp. 3,5 % (stupeň ≥ 3; 3,5 %) pacientů. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byly infekce močových cest hlášeny u 5,5 % (stupeň 3, 1,8 %) pacientů a infekce virem BK byla hlášena u 1,8 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů. CMV infekce se vyskytly u 7,3 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů.

Zvýšená hladina lipázy
V randomizovaném období klinické studie RESPONSE došlo ke zhoršení hodnot hladin lipázy v rameni s ruxolitinibem oproti rameni s kontrolní léčbou, zejména pak vlivem rozdílů mezi zvýšením stupně 1 (18,2 % oproti 8,1 %). Zvýšení na stupeň ≥ 2 bylo mezi léčebnými rameny podobné. Ve studii RESPONSE 2 byla frekvence srovnatelná v rameni s ruxolitinibem i v rameni s kontrolní léčbou (10,8 % oproti 8 %). Během dlouhodobého návazného sledování v klinických studiích PV fáze 3 hlásilo 7,4 % pacientů zvýšení hladin lipázy 3. stupně a 0,9 % pacientů 4. stupně. U těchto pacientů nebyly hlášeny žádné současné známky a příznaky pankreatitidy se zvýšenou hladinou lipázy.

Ve studiích fáze 3 u pacientů s MF byla zvýšená hladina lipázy hlášena ve studii COMFORT-I u 18,7 % v rameni s ruxolitinibem oproti 16,6 % v rameni s kontrolní léčbou, a ve studii COMFORT-II u 19,3 % v rameni s ruxolitinibem oproti 14,0 % v rameni s kontrolní léčbou. U pacientů se zvýšenou hladinou lipázy nebyly hlášeny žádné současné známky a příznaky pankreatitidy.

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 19,7 % pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 12,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (3,1 % vs. 5,1 %) a stupně 4 (0 % vs. 0,8 %) byla podobná. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinibem byly zvýšené hodnoty hladiny lipázy

hlášeny u 32,2 % pacientů; stupně 3 a 4 byly hlášeny u 8,7 % resp. 2,2 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny u 20,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3 a 4: 8,5 %, resp. 4,1 %).

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 32,1 % pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 23,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (10,6 % vs. 6,2 %) a stupně 4 (0,6 % vs. 0 %) byla podobná. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinibem byly zvýšené hodnoty lipázy hlášeny u 35,9 % pacientů; stupně 3 a 4 byly pozorovány u 9,5 % resp. 0,4 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny s nižší frekvencí (20,4 %, stupeň 3 a 4: 3,8 %, resp. 1,9 %) u pediatrických pacientů.

Zvýšený systolický krevní tlak
V pivotních klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF bylo u 31,5 % pacientů během alespoň jedné návštěvy v porovnání s 19,5 % pacientů léčených kontrolní léčbou zjištěno zvýšení systolického krevního tlaku o 20 mmHg nebo více oproti výchozímu stavu. Ve studii COMFORT-I (pacienti s MF) bylo průměrné zvýšení systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu o 0 až 2 mmHg u ruxolitinibu v porovnání s poklesem o 2 až 5 mmHg v rameni s placebem. Ve studii COMFORT-II vykazovaly průměrné hodnoty u pacientů s MF léčených ruxolitinibem v porovnání s pacienty s MF léčenými kontrolní léčbou malé rozdíly.

V randomizovaném období pivotní studie u pacientů s PV se průměrný systolický krevní tlak zvýšil o 0,65 mmHg u ruxolitinibu v porovnání s poklesem o 2 mmHg u ramene s BAT.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatričtí pacienti
Z hlediska bezpečnosti bylo analyzováno celkem 106 pacientů ve věku 2 až < 18 let s GvHD:
51 pacientů (45 pacientů ve studii REACH4 a 6 pacientů ve studii REACH2) ve studiích akutní GvHD a 55 pacientů (45 pacientů ve studii REACH5 a 10 pacientů ve studii REACH3) ve studiích chronické GvHD. Bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů léčených ruxolitinibem byl podobný jako u dospělých pacientů.

Starší pacienti
Z hlediska bezpečnosti bylo analyzováno celkem 29 pacientů ve studii REACH2 a 25 pacientů ve studii REACH3 ve věku > 65 let léčených ruxolitinibem. Celkově nebyly identifikovány žádná nová bezpečnostní rizika a bezpečnostní profil u pacientů starších 65 let je obecně v souladu s bezpečnostním profilem pacientů ve věku 18 až 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Není známo žádné antidotum pro předávkování ruxolitinibem. Jednorázové dávky až do 200 mg byly podávány s přijatelnou akutní snášenlivostí. Opakované podávání vyšších než doporučených dávek je spojeno se zvýšenou myelosupresí zahrnující leukopenii, anemii a trombocytopenii. V těchto případech má být podávána vhodná podpůrná léčba.

Nepředpokládá se, že by hemodialýza zvyšovala vylučování ruxolitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EJ01.

Mechanismus účinku

Ruxolitinib je selektivní inhibitor Janusových kináz (JAK) JAK1 a JAK2 (hodnoty IC_{50} jsou pro enzym JAK1 3,3 nM a pro JAK2 2,8 nM). Tyto kinázy jsou zapojeny do signalizace mnoha cytokinů a růstových faktorů s významnou úlohou při hematopoéze a imunitních funkcích.

MF a PV jsou myeloproliferativní neoplastická onemocnění, u kterých byla popsána abnormální regulace signalizace zprostředkované JAK1 a JAK2. Předpokládá se, že příčinou poruchy regulace jsou vysoké hladiny cirkulujících cytokinů, které aktivují signální dráhu JAK-STAT, mutace zvyšující funkci enzymů jako je JAK2V617F a potlačení negativních regulačních mechanismů. U pacientů s MF nacházíme změnu regulace zprostředkované JAK bez ohledu na přítomnost mutace JAK2V617F. Aktivační mutace v JAK2 (V617F nebo exon 12) se vyskytují u > 95 % pacientů s PV.

Ruxolitinib inhibuje signální dráhu JAK-STAT a buněčnou proliferaci u buněčných modelů hematologických malignit závislých na cytokinech, stejně jako u na cytokinech nezávislého modelu využívajícího Ba/F3 buňky exprimující JAK2V617F mutovaný protein s hodnotou IC_{50} v rozmezí 80 až 320 nM.

Signální dráhy JAK-STAT hrají roli v regulaci vývoje, proliferace a aktivace několika typů imunitních buněk důležitých pro patogenezi GvHD.

Farmakodynamické účinky

Ruxolitinib inhibuje cytokiny indukovanou fosforylaci STAT3 v plné krvi zdravých subjektů i pacientů s MF a pacientů s PV. Podávání ruxolitinibu vedlo k dosažení maximální inhibice fosforylace STAT3 za 2 hodiny po podání a u zdravých subjektů i pacientů s MF s návratem k téměř výchozím hodnotám do 8 hodin po podání, což ukazuje na to, že nedochází ke kumulaci mateřské látky ani aktivních metabolitů.

U pacientů s MF došlo po léčbě ruxolitinibem k poklesu výchozích zvýšených hladin zánětlivých markerů spojených s nespecifickými příznaky onemocnění jako je TNFα, IL-6 a CRP. Pacienti s MF se v průběhu času nestávali refrakterními k farmakodynamickým účinkům ruxolitinibu. Také pacienti s PV vykazovali obdobné zvýšení zánětlivých markerů ve výchozím stavu a tyto markery klesaly po léčbě ruxolitinibem.

Ve studiích intervalu QT u zdravých subjektů nebylo zaznamenáno prodloužení intervalu QT/QTc po jednorázových dávkách ruxolitinibu až do supraterapeutické dávky 200 mg, což ukazuje na to, že ruxolitinib nemá vliv na srdeční repolarizaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Myelofibróza
U pacientů s MF (primární MF, postpolycytemickou MF nebo MF po esenciální trombocytemii) byly provedeny dvě randomizované studie fáze 3 (COMFORT-I a COMFORT-II). V obou studiích měli pacienti hmatnou splenomegalii alespoň 5 cm pod žeberním obloukem a byli klasifikovaní podle kritérií *International Working Group* (IWG) do kategorií středního rizika 2 nebo vysokého rizika. Počáteční dávka ruxolitinibu byla určena podle počtu trombocytů. Pacienti s počtem trombocytů $\leq 100 \times 10^9$/l nebyli způsobilí k zařazení do studií COMFORT, ale 69 pacientů s počtem trombocytů $\geq 50 \times 10^9$/l a $< 100 \times 10^9$/l bylo zařazeno do studie EXPAND, otevřené studie fáze Ib zaměřené na zjištění hodnoty dávky u pacientů s MF (primární MF, post-PV MF nebo MF po esenciální trombocytemii).

COMFORT-I byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zahrnující 309 pacientů, kteří byli refrakterní, nebo nebyli vhodnými kandidáty pro dostupnou léčbu. Primární cílový parametr účinnosti byl podíl subjektů, kteří dosáhnou ve 24. týdnu alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě měřeného pomocí magnetické rezonance (MRI) nebo počítačové tomografie (CT).

Sekundárními cílovými parametry byly doba trvání udržení alespoň 35% snížení objemu sleziny proti výchozí hodnotě, podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli alespoň 50% snížení celkového symptomatického skóre, změna celkového symptomatického skóre od výchozího stavu do 24. týdne hodnocená pomocí modifikovaného formuláře MFSAF (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) (verze 2.0, elektronický deník), a celkové přežití.

COMFORT-II byla otevřená, randomizovaná studie zahrnující 219 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě ruxolitinibem oproti nejlepší dostupné léčbě. Ve skupině s nejlepší dostupnou léčbou dostávalo 47 % pacientů hydroxykarbamid a 16 % pacientů glukokortikoidy. Primární cílový ukazatel účinnosti léčby byl podíl pacientů, kteří dosáhnou ve 48. týdnu alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě měřeného pomocí MRI nebo CT.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů, kteří dosáhnou ve 24. týdnu alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě, a dobu trvání udržení alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě.

Ve studiích COMFORT-I a COMFORT-II byly vstupní demografické parametry a charakteristiky onemocnění srovnatelné u obou léčených skupin.

Tabulka 8 Podíl pacientů (%) s ≥ 35% snížením objemu sleziny oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu ve studii COMFORT-I a ve 48. týdnu ve studii COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (n = 155)	Placebo (n = 153)	Ruxolitinib (n = 144)	Nejlepší dostupná léčba (n = 72)
Časový bod	24. týden		48. týden	
Počet (%) pacientů se snížením objemu sleziny o ≥ 35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% interval spolehlivosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ruxolitinibem dosáhl ≥ 35% snížení objemu sleziny (Tabulka 8) oproti výchozí hodnotě, a to bez ohledu na přítomnost mutace JAK2V617F (Tabulka 9) nebo podtypu onemocnění (primární MF, postpolycytemická MF nebo MF po esenciální trombocytemii).

Tabulka 9 Podíl pacientů (%) s ≥35% snížením objemu sleziny oproti výchozí hodnotě dle stavu mutace JAK (soubor pro hodnocení bezpečnosti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Nejlepší dostupná léčba	
Stav mutace JAK	Pozitivní (n = 113) n (%)	Negativní (n = 40) n (%)	Pozitivní (n = 121) n (%)	Negativní (n = 27) n (%)	Pozitivní (n = 110) n (%)	Negativní (n = 35) n (%)	Pozitivní (n = 49) n (%)	Negativní (n = 20) n (%)
Počet (%) pacientů se snížením objemu sleziny o ≥ 35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Časový bod	Po 24 týdnech				Po 48 týdnech			

Pravděpodobnost zachování odpovědi sleziny (≥ 35% snížení) na ruxolitinib po dobu nejméně 24 týdnů byla 89 % ve studii COMFORT-I a 87 % ve studii COMFORT-II; 52 % udrželo odpověď sleziny po dobu nejméně 48 týdnů ve studii COMFORT-II.

Ve studii COMFORT-I dosáhlo 45,9 % subjektů ve skupině s ruxolitinibem ≥ 50% zlepšení celkového symptomatického skóre ve 24. týdnu oproti výchozímu stavu (vyhodnocovaného pomocí MFSAF deníku v2.0) v porovnání s 5,3 % subjektů ve skupině s placebem ($p < 0,0001$ za pomoci chí-kvadrát testu). Průměrná změna celkového zdravotního stavu ve 24. týdnu měřená pomocí dotazníku EORTC QLQ C30 byla +12,3 u ruxolitinibu a -3,4 u placeba ($p < 0,0001$).

Ve studii COMFORT-I byl při mediánu sledování 34,3 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 27,1 % oproti 35,1 % u pacientů randomizovaných do ramene s placebem; HR 0,687; 95% CI 0,459; 1,029; $p = 0,0668$.

Ve studii COMFORT-I byl při mediánu sledování 61,7 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 44,5 % (69 ze 155 pacientů) oproti 53,2 % (82 ze 154 pacientů) u pacientů randomizovaných do ramene s placebem. Riziko úmrtí se snížilo o 31 % v rameni s ruxolitinibem oproti rameni s placebem (HR 0,69; 95% CI 0,50; 0,96; $p = 0,025$).

Ve studii COMFORT-II byl při mediánu sledování 34,7 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 19,9 % oproti 30,1 % u pacientů randomizovaných k nejlepší dostupné léčbě (BAT); HR 0,48; 95% CI 0,28; 0,85; $p = 0,009$. V obou studiích byly nižší výskyty úmrtí zjištěné v rameni s ruxolitinibem ovlivněny především výsledky získanými od pacientů z podskupin s pravou polycytemií a s esenciální trombocytemií.

Ve studii COMFORT-II byl při mediánu sledování 55,9 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem 40,4 % (59 ze 146 pacientů) oproti 47,9 % (35 ze 73 pacientů) u pacientů randomizovaných k nejlepší dostupné léčbě (BAT). Riziko úmrtí se snížilo o 33 % v rameni s ruxolitinibem oproti rameni s BAT (HR 0,67; 95% CI 0,44; 1,02; $p = 0,062$).

Pravá polycytemie

Randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3 (RESPONSE) byla provedena u 222 pacientů s PV, kteří byli rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem definované podle publikovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny evropské leukemické sítě (*European LeukamiaNet* – ELN) nebo tuto léčbu netolerovali. Celkem 110 pacientů bylo randomizováno do ramene s ruxolitinibem a 112 pacientů do ramene s nejlepší dostupnou léčbou. Počáteční dávka ruxolitinibu byla 10 mg dvakrát denně. Poté byly u pacientů dávky individuálně upraveny na základě tolerance a účinnosti s maximální dávkou 25 mg dvakrát denně. Nejlepší dostupná léčba byla vybraná zkoušejícím individuálně pro každého pacienta a zahrnovala hydroxykarbamid (59,5 %), interferon/pegylovaný interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) a pozorování (15,3 %).

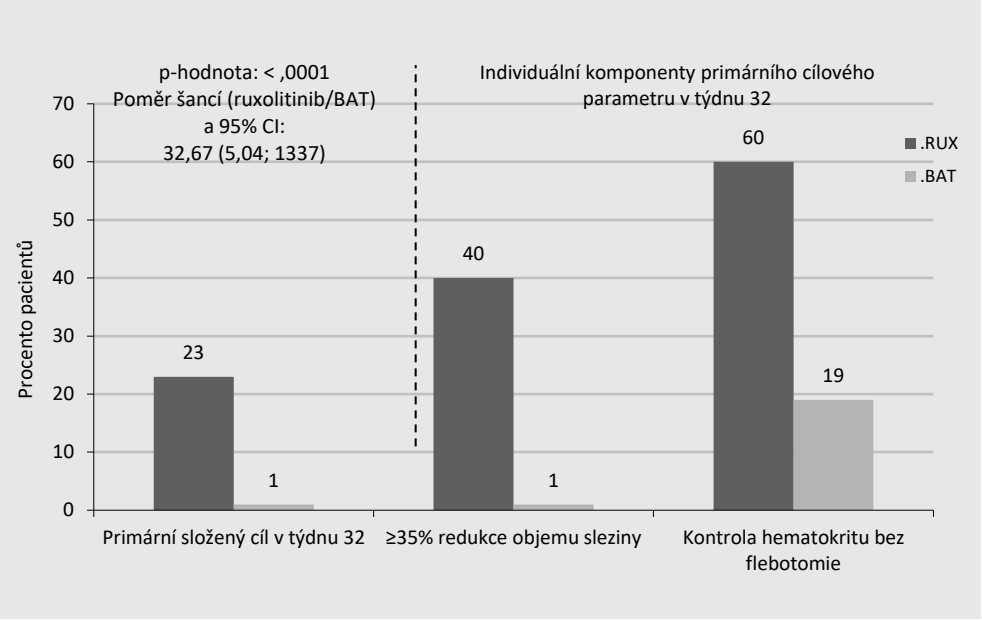
Výchozí demografické parametry a charakteristiky onemocnění byly v obou ramenech léčby srovnatelné. Medián věku byl 60 let (rozmezí 33 až 90 let). Pacienti v rameni s ruxolitinibem měli medián doby od diagnózy PV 8,2 roku a dříve užívali hydroxykarbamid s mediánem trvání léčby přibližně 3 roky. Většina pacientů (> 80 %) měla provedeny nejméně dvě flebotomie v posledních 24 týdnech před zařazením do studie. Komparativní data týkající se dlouhodobého přežívání a výskytu komplikací onemocnění chybí.

Primárním složeným cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 32. týdnu dosáhli současně jak absence vhodnosti k provedení flebotomie (kontrola HCT), tak i ≥ 35% snížení objemu sleziny oproti výchozímu stavu. Kritérium vhodnosti k provedení flebotomie bylo definováno jako potvrzený HCT > 45 %, tj. minimálně o 3 procentní body vyšší oproti HCT stanovenému ve výchozím stavu, nebo potvrzený HCT > 48 %, dle toho, která hodnota byla nižší. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů s dosaženým primárním cílovým parametrem a bez progrese ve 48. týdnu, stejně jako podíl pacientů s dosaženou kompletní hematologickou remisí ve 32. týdnu.

Studie dosáhla svého primárního cíle a vyšší podíl pacientů ve skupině s ruxolitinibem dosáhl primárního složeného cílového parametru a každé z jeho individuálních komponent. Výrazně vyšší počet pacientů léčených ruxolitinibem (23 %) dosáhl primární odpovědi ($p < 0,0001$) v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou (0,9 %). Kontroly hematokritu bylo dosaženo u 60 % pacientů v rameni s ruxolitinibem v porovnání s 18,8 % v rameni s nejlepší dostupnou léčbou a ≥ 35% snížení objemu sleziny bylo dosaženo u 40 % pacientů v rameni s ruxolitinibem v porovnání s 0,9 % v rameni s nejlepší dostupnou léčbou (obrázek 1).

Také bylo dosaženo obou klíčových sekundárních cílových parametrů. Podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické remise, byl 23,6 % u ruxolitinibu v porovnání s 8,0 % u nejlepší dostupné léčby ($p = 0,0013$), a poměr pacientů, kteří dosáhli trvalé primární odpovědi ve 48. týdnu, byl 20 % u ruxolitinibu a 0,9 % u nejlepší dostupné léčby ($p < 0,0001$).

Obrázek 1 Pacienti, kteří dosáhli primárního cílového parametru a komponent primárního cílového parametru ve 32. týdnu



Symptomatická zátěž byla vyhodnocena pomocí elektronického pacientského deníku MPN-SAF celkového symptomatického skóre (TSS), který se skládá ze 14 otázek. Ve 32. týdnu dosáhlo 49 % a 64 % pacientů léčených ruxolitinibem ≥ 50% snížení TSS-14, resp. TSS-5 v porovnání s pouze 5 % a 11 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou.

Vnímání přínosu léčby bylo stanoveno pomocí dotazníku *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Celkem 66 % pacientů léčených ruxolitinibem hlásilo zlepšení již čtyři týdny po zahájení

léčby oproti 19 % léčených nejlepší dostupnou léčbou. Zlepšení vnímání přínosu léčby bylo vyšší také u pacientů léčených ruxolitinibem ve 32. týdnu (78 % oproti 33 %).

Další analýzy provedené ve studii RESPONSE k posouzení trvalosti odpovědi byly provedeny v týdnu 80 a v týdnu 256 po randomizaci. Z 25 pacientů, kteří dosáhli primární odpovědi v týdnu 32, 3 pacienti progredovali do týdne 80 a 6 pacientů do týdne 256. Pravděpodobnost udržení primární odpovědi od týdne 32 do týdne 80 a do týdne 256 byla 92 %, resp. 74 % (viz tabulka 10).

Tabulka 10 Trvání primární odpovědi ve studii RESPONSE

	Týden 32	Týden 80	Týden 256
Primární odpověď dosažena v týdnu 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Pacienti, kteří udrželi primární odpověď	n/a	22/25	19/25
Pravděpodobnost udržení primární odpovědi	n/a	92 %	74 %
* Na základě kritérií složeného cílového parametru primární odpovědi: absence vhodnosti k provedení flebotomie (kontrola HCT) a snížení objemu sleziny o ≥ 35 % oproti výchozímu stavu. n/a: neuplatňuje se			

Druhá randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3b (RESPONSE 2) byla provedena u 149 pacientů s PV, kteří byli rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerovali, ale bez hmatatelné splenomegalie. Primární cílový parametr, definovaný jako podíl pacientů, kteří ve 28. týdnu dosáhli kontroly HCT (absence vhodnosti k provedení flebotomie), byl splněn (62,2 % v rameni s ruxolitinibem oproti 18,7 % v rameni s BAT). Klíčový sekundární cílový parametr, definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické remise, byl ve 28. týdnu také splněn (23,0 % v rameni s ruxolitinibem oproti 5,3 % v rameni s BAT).

Reakce štěpu proti hostiteli
Dvě randomizované, otevřené, multicentrické studie fáze 3 hodnotily ruxolitinib u pacientů ve věku 12 let a starších s akutní GvHD (REACH2) a chronickou GvHD (REACH3) po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (alloSCT) a nedostatečné odpovědi na léčbu kortikosteroidy a/nebo jinou systémovou léčbu. Počáteční dávka ruxolitinibu byla 10 mg dvakrát denně.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli
Ve studii REACH2 bylo 309 pacientů s akutní GvHD stupně II až IV refrakterních na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání ruxolitinibu nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti akutní GvHD v době randomizace. Refrakternost na kortikosteroidy byla stanovena, pokud u pacientů došlo k progresi po nejméně 3 dnech, nedosáhli odpovědi po 7 dnech nebo selhalo vysazování kortikosteroidů.

BAT byla zvolena zkoušejícím individuálně pro každého pacienta a zahrnovala anti-thymocytární globulin (ATG), mimotělní fotoferézu (ECP), mezenchymální stromální buňky (MSC), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), etanercept nebo infliximab.

Navíc k léčbě ruxolitinibem nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Ruxolitinib byl přidán k pokračujícímu užívání kortikosteroidů a/nebo inhibitorů kalcineurinu (CNI), jako je cyklosporin nebo takrolimus, a/nebo k topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a CNI pro akutní GvHD, byli způsobilí k zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno v předchozím systémovém léčivém přípravku pro akutní GvHD pokračovat pouze tehdy, pokud byl použit pro

profylaxi akutní GvHD (tj. léčba byla zahájena před diagnózou akutní GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinib po 28. dni, pokud splnili následující kritéria:
- Nesplnili definici primárního cílového parametru odpovědi (kompletní odpověď [CR] nebo částečná odpověď [PR]) 28. den; NEBO
- Poté došlo ke ztrátě odpovědi a splnění kritérií pro progresi, smíšenou odpověď nebo žádnou odpověď, což vyžadovalo novou další systémovou imunosupresivní léčbu akutní GvHD, A
- Neměli známky/příznaky chronické GvHD.

Snižování dávky ruxolitinibu bylo povoleno po návštěvě ve dni 56 u pacientů s odpovědí na léčbu.

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 54 let (rozmezí 12 až 73 let). Studie zahrnovala 2,9 % dospívajících, 59,2 % mužů a 68,9 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost akutní GvHD v rameni s ruxolitinibem, resp. s BAT, byla stupně II u 34 %, resp. 34 % pacientů, stupně III u 46 %, resp. 47 % pacientů, a stupně IV u 20 %, resp. 19 % pacientů.

Důvody nedostatečné odpovědi pacientů na kortikosteroidy v rameni s ruxolitinibem a s BAT byly i) nedosažení odpovědi po 7 dnech léčby kortikosteroidy (46,8 %, resp. 40,6 %), ii) selhání vysazování kortikosteroidů (30,5 %, resp. 31,6 %), nebo iii) progrese onemocnění po 3 dnech léčby (22,7 %, resp. 27,7 %).

Mezi všemi pacienty byly nejčastějšími orgány postiženými při akutní GvHD kůže (54,0 %) a dolní část gastrointestinálního traktu (68,3 %). Více pacientů v rameni s ruxolitinibem mělo akutní GvHD postihující kůži (60,4 %) a játra (23,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (kůže: 47,7 % a játra: 16,1 %).

Nejčastěji používané předchozí systémové terapie akutní GvHD byly kortikosteroidy + CNI (49,4 % v rameni s ruxolitinibem a 49,0 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla celková míra odpovědi (ORR) v den 28, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s kompletní odpovědí (CR) nebo částečnou odpovědí (PR) bez nutnosti dalších systémových terapií pro dřívější progresi, smíšená odpověď, nebo žádná odpověď na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií Harrise et al. (2016).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR ve dni 28 a udrželi si CR nebo PR ve dni 56.

Studie REACH2 splnila svůj primární cílový parametr. ORR v den 28 léčby byla vyšší v rameni s ruxolitinibem (62,3 %) ve srovnání s ramenem s BAT (39,4 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

V rameni s ruxolitinibem byl také vyšší podíl kompletních respondérů (34,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (19,4 %).

ORR dne 28 byla 76 % pro GvHD II. stupně, 56 % pro GvHD III. stupně a 53 % pro GvHD IV. stupně v rameni s ruxolitinibem, a 51 % pro GvHD II. stupně, 38 % pro GvHD III. stupně a 23 % GvHD IV. stupně v rameni s BAT.

Mezi nereagujícími ve 28. dni v ramenech s ruxolitinibem a s BAT mělo 2,6 %, resp. 8,4 % progresi onemocnění.

Celkové výsledky jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11 Celková míra odpovědi ve dni 28 ve studii REACH2

	Ruxolitinib N = 154		**BAT N = 155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Celková odpověď	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-hodnota (2-stranná)	p < 0,0001			
Kompletní odpověď	53 (34,4)		30 (19,4)	
Částečná odpověď	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studie splnila svůj klíčový sekundární cílový parametr na základě analýzy primárních dat. Trvalá ORR v den 56 byla 39,6 % (95% CI: 31,8; 47,8) v rameni s ruxolitinibem a 21,9 % (95% CI: 15,7; 29,3) v rameni s BAT. Mezi oběma léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (OR: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). Podíl pacientů s CR byl 26,6 % v rameni s ruxolitinibem oproti 16,1 % v rameni s BAT. Celkově 49 pacientů (31,6 %) původně randomizovaných do ramene s BAT přešlo do ramene s ruxolitinibem.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli
Ve studii REACH3 bylo 329 pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD refrakterních na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání ruxolitinibu nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti chronické GvHD v době randomizace. Refrakternost na kortikosteroidy byla stanovena, pokud pacienti po 7 dnech nereagovali nebo došlo k progresi onemocnění, nebo pokud onemocnění přetrvávalo po dobu 4 týdnů nebo dvakrát selhalo vysazování kortikosteroidů.

BAT byla zvolena zkoušejícím individuálně pro každého pacienta a zahrnovala mimotělní fotoferézu (ECP), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib nebo ibrutinib.

Navíc k léčbě ruxolitinibem nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Pokračování v užívání kortikosteroidů a CNI, jako je cyklosporin nebo takrolimus, a v topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě bylo povoleno podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a/nebo CNI pro chronickou GvHD, byli způsobilí pro zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno pokračovat v předchozím systémovém léčivém přípravku pro chronickou GvHD pouze tehdy, pokud byl používán k profylaxi chronické GvHD (tj. léčba byla zahájena před diagnózou chronické GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinib ve dni 169 a poté kvůli progresi onemocnění, smíšené odpovědi nebo nezměněné odpovědi, kvůli toxicitě na BAT nebo kvůli vzplanutí chronické GvHD.

Účinnost u pacientů, kteří přecházejí z aktivní akutní GvHD na chronickou GvHD bez vysazování kortikosteroidů a jakékoli systémové léčby, není známa. Účinnost u akutní nebo chronické GvHD po infuzi lymfocytů dárce (*donor lymphocyte infusion* – DLI) a u pacientů, kteří netolerovali léčbu steroidy, není známa.

Snižování dávky ruxolitinibu bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 49 let (rozmezí 12 až 76 let). Studie zahrnovala 3,6 % dospívajících, 61,1 % mužů a 75,4 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost chronické GvHD refrakterní na kortikosteroidy při diagnóze byla mezi oběma léčebnými rameny vyvážená, 41 %, resp. 45 % střední, a 59 %, resp. 55 % těžká v ramenech s ruxolitinibem, resp. s BAT.

Nedostatečná odpověď pacientů na kortikosteroidy v rameni s ruxolitinibem a s BAT byla charakterizována i) nedostatečnou odpovědí nebo progresí onemocnění po léčbě kortikosteroidy po nejméně 7 dnech při dávce 1 mg/kg/den ekvivalentů prednisonu (37,6 %, resp. 44,5 %), ii) přetrváváním onemocnění po 4 týdnech při dávce 0,5 mg/kg/den (35,2 %, resp. 25,6 %), nebo iii) závislostí na kortikosteroidech (27,3 %, resp. 29,9 %).

Ze všech pacientů mělo 73 % a 45 % postižení kůže a plic v rameni s ruxolitinibem, ve srovnání s 69 % a 41 % v rameni s BAT.

Nejčastěji používané předchozí systémové terapie chronické GvHD byly samotné kortikosteroidy (43 % v rameni s ruxolitinibem a 49 % v rameni s BAT) a kortikosteroidy + CNI (41 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a 42 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla ORR ve dni 169, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s CR nebo PR bez požadavku na další systémovou léčbu pro dřívější progresi, smíšenou odpovědí nebo absencí odpovědi na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií *National Institutes of Health* (NIH).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo přežití bez selhání léčby (FFS), složený cílový parametr doby do příhody, který zahrnoval nejčasnější z následujících příhod: i) relaps nebo rekurenci základního onemocnění nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění, ii) mortalitu bez relapsu, nebo iii) přidání nebo zahájení další systémové léčby chronické GvHD.

Studie REACH3 splnila svůj primární cílový parametr. V době primární analýzy (datum ukončení sběru dat: 8. května 2020) byla ORR ve 24. týdnu vyšší v rameni s ruxolitinibem (49,7 %) ve srovnání s ramenem s BAT (25,6 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 12.

Mezi pacienty, kteří nereagovali ve dni 169 v ramenech s ruxolitinibem a s BAT, mělo 2,4 %, resp. 12,8 % progresi onemocnění.

Tabulka 12 Celková míra odpovědi ve dni 169 ve studii REACH3

	Ruxolitinib N =165		**BAT N = 164**	
	n (%)	**95 % CI**	**n (%)**	**95 % CI**
Celková odpověď	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95 % CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-hodnota (2-stranná)	p < 0,0001			
Kompletní odpověď	11 (6,7)		5 (3,0)	
Částečná odpověď	71 (43,0)		37 (22,6)	

Klíčový sekundární cílový parametr FFS prokázal statisticky významné 63% snížení rizika u ruxolitinibu oproti BAT (HR: 0,370; 95% CI: 0,268; 0,510; $p < 0,0001$). Po 6 měsících byla většina příhod FFS „přidání nebo zahájení další systémové terapie pro cGvHD“ (pravděpodobnost této příhody byla 13,4 % vs. 48,5 % v rameni s ruxolitinibem a s BAT). Výsledky pro „relaps základního onemocnění“ a mortalitu bez relapsu (NRM) byly 2,46 % vs. 2,57 % a 9,19 % vs. 4,46 % v ramenech s ruxolitinibem resp. s BAT. Při zaměření pouze na NRM nebyl pozorován žádný rozdíl v kumulativní incidenci mezi léčebnými rameny.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ruxolitinib u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu MF a PV. U pediatrických pacientů s GvHD starších 2 let je bezpečnost a účinnost ruxolitinibu

podpořena důkazy z randomizovaných studií fáze 3 REACH2 a REACH3 a z otevřených jednoramenných studií fáze 2 REACH4 a REACH5 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Jednoramenné uspořádání neumožňuje určit příspěvek ruxolitinibu k celkové účinnosti.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli
Ve studii REACH4 bylo 45 pediatrických pacientů s akutní GvHD stupně II až IV léčeno ruxolitinibem a kortikosteroidy +/– CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky ruxolitinibu. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (Skupina 1 [≥ 12 let až < 18 let, n = 18], Skupina 2 [≥ 6 let až < 12 let, n = 12], Skupina 3 [≥ 2 roky až < 6 let n = 15] a Skupina 4 [≥ 28 dnů až < 2 roky n = 0]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2, a 4 mg/m^2 dvakrát denně pro skupinu 3, a pacienti byli léčeni po dobu 24 týdnů nebo do přerušení. Ruxolitinib byl podáván buď jako 5 mg tableta nebo tobolka/perorální roztok u pediatrických pacientů ve věku < 12 let.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici, a bylo jim povoleno, aby kromě kortikosteroidů dostávali maximálně jednu další systémovou léčbu akutní GvHD. Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu akutní GvHD (s výjimkou maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po nástupu akutní GvHD). Kromě ruxolitinibu byli pacienti léčeni systémovými kortikosteroidy a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a byly povoleny také topické kortikosteroidy podle institucionálních doporučení. Ve studii REACH4 dostávalo 40 pacientů (88,9 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Ruxolitinib měl být vysazen v případě nedostatečné odpovědi na léčbu akutní GvHD 28. den.

Snižování dávky ruxolitinibu bylo povoleno po návštěvě ve dni 56.

Muži a ženy tvořili 62,2 % (n = 28), resp. 37,8 % (n = 17) pacientů. Celkem 27 pacientů (60,0 %) mělo jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukemii (26 pacientů, 57,8 %). Ze 45 pediatrických pacientů zařazených do studie REACH4 mělo 13 (28,9 %) akutní GvHD bez předchozí léčby a 32 (71,1 %) mělo akutní GvHD refrakterní na steroidy. Ve výchozím stavu mělo 64,4 % pacientů akutní GvHD stupně II, 26,7 % mělo stupeň III a 8,9 % mělo stupeň IV.

Celková míra odpovědi (ORR) v den 28 (primární cílový ukazatel účinnosti) ve studii REACH4 byla 84,4 % (90% CI: 72,8; 92,5) u všech pacientů, s CR u 48,9 % pacientů a PR u 35,6 % pacientů. Pokud jde o stav před léčbou, ORR v den 28 byla 90,6 % u pacientů refrakterních na steroidy (SR).

Míra trvalé ORR v den 56 (klíčový sekundární cílový parametr) měřená podílem pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR v den 28 a udrželi CR nebo PR v den 56, byla 66,7 % u všech pacientů ve studii REACH4 a 68,8 % u SR pacientů.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli
Ve studii REACH5 bylo 45 pediatrických pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD léčeno ruxolitinibem a kortikosteroidy +/– CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky léčby ruxolitinibem. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (Skupina 1 [≥ 12 let až < 18 let, n = 22], Skupina 2 [≥ 6 let až < 12 let, n = 16], Skupina 3 [≥ 2 roky až < 6 let, n = 7] a Skupina 4 [≥ 28 dnů až < 2 roky, n = 0]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2, a 4 mg/m^2 dvakrát denně pro skupinu 3, a pacienti byli léčeni po dobu 39 cyklů/156 týdnů nebo do vysazení. Ruxolitinib byl podáván buď jako 5 mg tableta nebo perorální roztok u pediatrických pacientů ve věku < 12 let.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici, a bylo jim povoleno podstoupit další předchozí systémovou léčbu chronické GvHD kromě kortikosteroidů.

Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu chronické GvHD (kromě maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po propuknutí chronické GvHD). Kromě ruxolitinibu bylo pacientům také povoleno pokračovat v užívání systémových kortikosteroidů a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a topické terapie kortikosteroidy podle institucionálních doporučení. Ve studii REACH5 dostávalo 23 pacientů (51,1 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Ruxolitinib měl být vysazen v případě nedostatečné odpovědi na chronickou léčbu GvHD ve dni 169.

Snižování dávky ruxolitinibu bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Muži a ženy tvořili 64,4 % (n = 29), resp. 35,6 % (n = 16) pacientů, přičemž 30 pacientů (66,7 %) mělo před transplantací v anamnéze jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukemii (27 pacientů, 60 %).

Mezi 45 pediatrickými pacienty zařazenými do studie REACH5 bylo 17 (37,8 %) dosud neléčených pacientů s chronickou GvHD a 28 (62,2 %) bylo SR pacientů s chronickou GvHD. Onemocnění bylo těžké u 62,2 % pacientů a středně těžké u 37,8 % pacientů. Celkem 31 (68,9 %) pacientů mělo postižení kůže, 18 (40 %) pacientů postižení úst a 14 pacientů (31,1 %) postižení plic.

ORR ve dni 169 (primární cílový parametr účinnosti) byla 40 % (90% CI: 27,7; 53,3) u všech pediatrických pacientů ve studii REACH5 a 39,3 % u SR pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ruxolitinib patří do třídy 1 podle BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), protože má vysokou permeabilitu, vysokou rozpustnost a rychlý rozpad. Ruxolitinib byl v klinických studiích po perorálním podání rychle absorbován s maximální plazmatickou koncentrací (C_{max}) dosaženou přibližně 1 hodinu po podání. Absorpce ruxolitinibu po perorálním podání (stanoven ruxolitinib a jeho metabolity tvořené při prvním průchodu játry) je na základě studie hmotnostní bilance u člověka 95 % nebo více. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC ruxolitinibu se zvyšovaly úměrně s podanou jednorázovou dávkou v rozmezí 5 až 200 mg. Užití ruxolitinibu s jídlem s vysokým obsahem tuků nevedlo ke klinicky významné změně farmakokinetiky. Průměrná hodnota C_{max} se při podání s jídlem s vysokým obsahem tuků mírně snížila (o 24 %) a průměrná hodnota AUC se téměř nezměnila (zvýšení o 4 %).

Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 75 litrů u pacientů s MF a PV, 67,5 litru u dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD a 60,9 litru u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 30 litrů u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s plochou povrchu těla (BSA) pod 1 m^2. Vazba na plazmatické bílkoviny je *in vitro* při koncentracích ruxolitinibu odpovídajících klinickému použití přibližně 97 % a ruxolitinib se váže zejména na albumin. Celotělová autoradiografická studie u potkanů ukázala, že ruxolitinib neprochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Ruxolitinib je metabolizován především CYP3A4 (> 50 %) s dodatečným přispěním CYP2C9. Mateřská látka má v lidské plazmě převládající podíl a představuje 60 % látek v oběhu souvisejících s léčivem. V plazmě jsou přítomné dva hlavní a zároveň aktivní metabolity, které představují 25 % a 11 % z mateřské AUC. Tyto metabolity mají polovinu až pětinu mateřské farmakologické aktivity na enzymy JAK. Celkově všechny aktivní metabolity přispívají 18 % k celkové farmakodynamické aktivitě ruxolitinibu. V klinicky významných plazmatických koncentracích ruxolitinib podle *in vitro* studií neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 a není

silným induktorem CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Na základě *in vitro* dat může ruxolitinib inhibovat P-gp a BCRP.

Eliminace

Ruxolitinib je eliminován z organismu převážně metabolickou cestou. Průměrný poločas eliminace ruxolitinibu je přibližně 3 hodiny. Po jednorázovém perorálním podání [^{14}C]-značeného ruxolitinibu zdravým dospělým subjektům probíhala eliminace převážně prostřednictvím metabolismu a 74 % podané radioaktivity bylo vyloučeno močí a 22 % stolicí. Nezměněná mateřská látka představovala méně než 1 % celkové vyloučené radioaktivity.

Linearita/nelinearita

Ve studiích s podáním jednorázové i opakované dávky byla prokázána dávková proporcionalita.

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv věku, pohlaví a rasy
Na základě studií u zdravých subjektů nebyly pozorovány relevantní rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví a rase.

Populační farmakokinetika
V populační farmakokinetické analýze u pacientů s MF nebyla zjištěna žádná souvislost mezi perorální clearance a věkem nebo rasou pacienta. Predikovaná perorální clearance byla 17,7 l/h u žen a 22,1 l/h u mužů s interindividuální variabilitou 39 % u pacientů s MF. U pacientů s PV byla clearance 12,7 l/h se 42% interindividuální variabilitou a mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou nebyla na základě populační farmakokinetické analýzy zřejmá žádná souvislost. U dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD byla clearance 10,4 l/h a 7,8 l/h u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD se 49% interindividuální variabilitou. U pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s BSA pod 1 m^2 byla clearance mezi 6,5 a 7 l/h. Nebyla zřejmá žádná souvislost mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou, a to na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s GvHD. Při dávce 10 mg dvakrát denně byla expozice zvýšena u pacientů s GvHD s nízkou BSA. U subjektů s BSA 1 m^2, 1,25 m^2 a 1,5 m^2 byla předpokládaná průměrná expozice (AUC) o 31 %, 22 % resp. 12 % vyšší než u typického dospělého pacienta (1,79 m^2).

Pediatrická populace
Farmakokinetika ruxolitinibu nebyla stanovena u pediatrické populace ve věku < 18 let s MF a PV.

Stejně jako u dospělých pacientů s GvHD byl ruxolitinib po perorálním podání u pediatrických pacientů s GvHD rychle absorbován. Při dávkování 5 mg dvakrát denně dětem ve věku 6 až 11 let bylo dosaženo srovnatelné expozice s dávkou 10 mg dvakrát denně u dospívajících a dospělých s akutní a chronickou GvHD, což potvrzuje přístup přizpůsobení expozice implementovaný jako součást předpokladu extrapolace. U dětí ve věku od 2 do 5 let s akutní a chronickou GvHD navrhoval přístup přizpůsobení expozice dávku 8 mg/m^2 dvakrát denně.

Ruxolitinib nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD mladších 2 let, proto bylo k předpovědi expozice u těchto pacientů použito modelování, které zohledňuje aspekty související s věkem u mladších pacientů, na základě údajů od dospělých pacientů.

Na základě souhrnné populační farmakokinetické analýzy u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD se clearance ruxolitinibu snižovala se snižující se BSA. Po korekci na vliv BSA neměly další demografické faktory, jako jsou věk, tělesná hmotnost a index tělesné hmotnosti, klinicky významný vliv na expozici ruxolitinibu.

Porucha funkce ledvin
Funkce ledvin byla stanovena pomocí MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) a kreatininu v moči. Expozice ruxolitinibu byla po jednorázovém podání dávky 25 mg ruxolitinibu podobná u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin a u pacientů s normální renální funkcí, avšak hodnoty plazmatické AUC metabolitů ruxolitinibu měly tendenci se zvyšovat se zvyšující závažností poruchy funkce ledvin a byly nejvyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Není známo, zda má zvýšená expozice metabolitům vliv na bezpečnost. Úprava dávky je doporučená u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin (viz bod 4.2). Dávkování pouze ve dnech dialýzy snižuje expozici metabolitům, ale také farmakodynamický účinek, především ve dnech mezi dialýzami.

Porucha funkce jater
Průměrná hodnota AUC ruxolitinibu byla po jednorázovém podání dávky 25 mg ruxolitinibu pacientům s různým stupněm poruchy funkce jater zvýšená o 87 %, 28 %, resp. 65 % u pacientů s lehkou, středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Mezi hodnotou AUC a stupněm poruchy funkce jater na základě skóre dle Childa a Pugha nebyl prokázán žádný jasný vztah. Terminální poločas eliminace byl u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen ve srovnání se zdravými dobrovolníky (4,1 až 5,0 h oproti 2,8 h). U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater je doporučeno přibližně 50% snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ruxolitinibem byly provedeny konvenční farmakologické studie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, reprodukční toxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu. Ve studiích toxicity po opakovaném podání byly cílovými orgány spojenými s farmakologickým působením ruxolitinibu kostní dřeň, periferní krev a lymfoidní tkáně. U psů byly zjištěny infekce, obecně asociované s imunosupresí. Při telemetrických studiích u psů bylo pozorováno nežádoucí snížení krevního tlaku a zvýšení srdeční frekvence a v respiračních studiích u potkanů bylo pozorováno nežádoucí snížení minutového objemu. Hraniční dávka (podle C_{max} nevázané látky), při které nebyly pozorovány nežádoucí účinky, byla u psů a potkanů 15,7násobně respektive 10,4násobně vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka (25 mg dvakrát denně). Nebyl pozorován žádný neurofarmakologický účinek ruxolitinibu.

Ve studiích u juvenilních potkanů byl při podávání ruxolitinibu pozorován účinek na růst a parametry kostí. Snížení růstu kostí bylo pozorováno při dávkách ≥ 5 mg/kg/den při zahájení léčby 7. postnatální den (u člověka srovnatelné s novorozencem) a při dávce ≥ 15 mg/kg/den při zahájení léčby ve 14. až 21. postnatálním dni (u člověka srovnatelné s dítětem ve věku 1–3 roky). Při dávkách ≥ 30 mg/kg/den a při současném zahájení léčby od 7. postnatálního dne byly pozorovány zlomeniny a předčasná úmrtí potkanů. Na základě AUC nevázané látky byla expozice při NOAEL (hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků) u juvenilních potkanů léčených již od 7. postnatálního dne 0,3násobkem dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně, přičemž snížení růstu kostí bylo pozorováno při expozici 1,5násobně vyšší a zlomeniny byly pozorovány při expozici 13násobně vyšší, než je expozice dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně. Účinky byly obecně závažnější při zahájení léčby v dřívějším postnatálním období. Kromě pozorovaného vlivu na vývoj kostí byly účinky ruxolitinibu u juvenilních potkanů podobné účinkům u dospělých potkanů. Juvenilní potkani jsou citlivější k toxicitě ruxolitinibu než dospělí potkani.

Ruxolitinib snižoval tělesnou hmotnost plodu a zvyšoval postimplantační ztráty ve studiích u zvířat. U potkanů a králíků nebyl zjištěn výskyt teratogenních účinků. Nicméně hraniční expozice porovnávané s nejvyšší klinickou dávkou byly nízké a výsledky proto mají pro člověka omezený význam. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje bylo pozorováno mírné prodloužení gestační doby, snížení počtu implantačních míst a snížení počtu narozených mláďat. U mláďat byla zaznamenána snížená průměrná počáteční tělesná hmotnost a krátké období snížených průměrných přírůstků tělesné hmotnosti. U potkanů v laktaci byly ruxolitinib a/nebo jeho

metabolity vylučovány do mateřského mléka, a to v koncentracích 13násobně vyšších než v mateřské plazmě. Ruxolitinib neměl mutagenní a klastogenní účinky. Ruxolitinib neměl karcinogenní účinky u Tg.rasH2 transgenních myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K 30
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hyprolóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/PVC-Al blistry nebo perforované jednodávkové blistry.

- Velikosti balení obsahující 14, 20, 56 nebo 196 tablet nebo vícečetná balení obsahující 168 tablet (3 balení po 56 tabletách) v blistrech.
- Velikosti balení obsahující 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 nebo 196 × 1 tabletu nebo vícečetná balení obsahující 168 × 1 tabletu (3 balení po 56 × 1 tabletě) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti nebo typy balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
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

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
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

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
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

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 tablet (3 balení po 56 tabletách).
Vícečetné balení: 168 × 1 tableta (3 balení po 56 × 1 tabletě).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tablet (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.
56 × 1 tableta. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2076/007 56 tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tableta (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne





ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 tablet (3 balení po 56 tabletách).
Vícečetné balení: 168 × 1 tableta (3 balení po 56 × 1 tabletě).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tablet (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.
56 × 1 tableta. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2076/017 56 tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tableta (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva Logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne





ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 tablet (3 balení po 56 tabletách).
Vícečetné balení: 168 × 1 tableta (3 balení po 56 × 1 tabletě).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tablet (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.
56 × 1 tableta. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2076/027 56 tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tableta (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne





ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 tablet (3 balení po 56 tabletách).
Vícečetné balení: 168 × 1 tableta (3 balení po 56 × 1 tabletě).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tablet (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě hemifumarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.
56 × 1 tableta. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA)

EU/1/26/2076/037 56 tablet (vícečetné balení)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tableta (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva Logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne





B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo Vaše dítě – nicméně v příbalové informaci bude dále uváděno pouze oslovení „Vy“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ruxolitinib Zentiva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ruxolitinib Zentiva užívat
3. Jak se přípravek Ruxolitinib Zentiva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ruxolitinib Zentiva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ruxolitinib Zentiva a k čemu se používá

Přípravek Ruxolitinib Zentiva obsahuje léčivou látku ruxolitinib.

Přípravek Ruxolitinib Zentiva se používá k léčbě dospělých pacientů se zvětšením sleziny nebo s příznaky spojenými s myelofibrózou, vzácnou formou nádorového onemocnění krve.

Přípravek Ruxolitinib Zentiva se také používá k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytemií, kteří jsou rezistentní (nereagující) na léčbu hydroxykarbamidem nebo ji netolerují.

Přípravek Ruxolitinib Zentiva se také používá k léčbě:
- dětí ve věku 28 dnů a starších a dospělých pacientů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD).
- dětí ve věku 6 měsíců a starších a dospělých pacientů s chronickou GvHD.

Existují dvě formy GvHD: časná forma zvaná akutní GvHD, která se obvykle rozvine brzy po transplantaci a může postihnout kůži, játra a zažívací trakt, a forma zvaná chronická GvHD, která se rozvine později, obvykle několik týdnů až měsíců po transplantaci. Chronickou GvHD může být postižen téměř jakýkoli orgán.

Jak přípravek Ruxolitinib Zentiva účinkuje
Zvětšení sleziny je jedním z příznaků myelofibrózy. Myelofibróza je onemocnění kostní dřeně, při kterém je dřeň nahrazována vazivovou tkání. Pozměněná dřeň nemůže dále tvořit dostatečné množství normálních krvinek a následkem je významné zvětšování sleziny. Blokádou účinku určitých enzymů (nazývaných Janusovy kinázy) může přípravek Ruxolitinib Zentiva zmenšovat slezinu u pacientů s myelofibrózou a zmírňovat příznaky, jako jsou horečka, noční pocení, bolest kostí a snížení tělesné hmotnosti u pacientů s myelofibrózou. Přípravek Ruxolitinib Zentiva může pomoci snížit riziko závažných krevních nebo cévních komplikací.

Pravá polycytemie je onemocnění kostní dřeně, při kterém se ve dřeni tvoří příliš vysoké množství červených krvinek. Následkem zvýšeného počtu červených krvinek stoupá hustota krve. Přípravek Ruxolitinib Zentiva může zmírnit příznaky, zmenšit velikost sleziny a množství červených krvinek tvořených u pacientů s pravou polycytemií selektivním zablokováním enzymů, které se nazývají Janusovy kinázy (JAK1 a JAK2), což potenciálně snižuje riziko závažných krevních nebo cévních komplikací.

Reakce štěpu proti hostiteli je komplikace, ke které dochází po transplantaci, když specifické buňky (T-buňky) ve štěpu dárce (např. kostní dřeň) nerozpoznají buňky/orgány příjemce a napadnou je. Selektivním blokováním enzymů nazývaných Janusovy kinázy (JAK1 a JAK2) přípravek Ruxolitinib Zentiva zmírňuje známky a příznaky akutní a chronické formy reakce štěpu proti hostiteli, což vede ke zlepšení onemocnění a přežití transplantovaných buněk.

Pokud máte jakékoli dotazy k tomu, jak přípravek Ruxolitinib Zentiva funguje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ruxolitinib Zentiva užívat

Pečlivě dodržujte všechny pokyny lékaře. Mohou se lišit od obecných pokynů uvedených v této příbalové informaci.

Neužívejte přípravek Ruxolitinib Zentiva
- jestliže jste alergický(á) na ruxolitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod 2 „Těhotenství, kojení a antikoncepce“).

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Ruxolitinib Zentiva se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:
- máte jakoukoli infekci. Je nezbytné vyléčit infekci před zahájením léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva.
- jste někdy prodělal(a) tuberkulózu, nebo pokud jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo tuberkulózu má nebo ji prodělal. Lékař může provést testy, aby zjistil, zda nemáte tuberkulózu nebo jakoukoli jinou infekci.
- jste někdy prodělal(a) hepatitidu B (typ zánětu jater).
- máte onemocnění ledvin nebo máte, nebo jste měl(a) onemocnění jater, protože Vám lékař možná bude muset předepsat jinou dávku přípravku Ruxolitinib Zentiva.
- jste někdy měl(a) nádorové onemocnění, a to zejména nádorové onemocnění kůže.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem.
- je Vám 65 let nebo více. Pacienti ve věku 65 let a starší mohou mít zvýšené riziko srdečních problémů, včetně srdečního infarktu, a některých typů nádorového onemocnění.
- jste kuřák nebo jste kouřil(a) v minulosti.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka během léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva, pokud:
- se u Vás objeví horečka, zimnice nebo jiné příznaky infekcí.
- se u Vás objeví chronický kašel s hlenem obsahujícím krev, horečka, noční pocení a snížení tělesné hmotnosti (může jít o příznaky tuberkulózy).
- se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků, nebo pokud někdo z Vašeho blízkého okolí zaznamená, že máte kterýkoli z těchto příznaků: zmatenost nebo ztížená schopnost myšlení, ztráta rovnováhy nebo potíže při chůzi, nemotornost, obtíže při mluvení, snížení síly nebo slabost na jedné straně těla, rozmazané vidění a/nebo ztráta zraku. Může jít o známky závažné infekce mozku a lékař může navrhnout další vyšetření a sledování.
- se u Vás vyvine bolestivá kožní vyrážka s puchýři (jde o příznaky pásového oparu).
- máte jakékoli kožní změny. Protože byly hlášeny určité typy nádorového onemocnění kůže (nemelanomové nádory), může tento stav vyžadovat další sledování.

- zaznamenáte náhlou dušnost nebo potíže s dýcháním, bolest na hrudi nebo bolest v horní části zad, otok dolní nebo horní končetiny, bolest nebo citlivost dolních končetin nebo zarudnutí nebo změnu barvy dolní nebo horní končetiny, mohou to být známky krevních sraženin v žilách.

Děti a dospívající
Tento přípravek není určen dětem a dospívajícím mladších 18 let, kteří mají myelofibrózu nebo pravou polycytemii, protože použití léčivého přípravku nebylo u této věkové skupiny hodnoceno.

K léčbě reakce štěpu proti hostiteli může být přípravek ruxolitinib použit u pacientů ve věku 28 dnů a starších. Pacienti, kteří nemohou polykat tablety vcelku, by měli užívat jinou lékovou formu vhodnou pro jejich věk. Jiné léky obsahující ruxolitinib mohou být k dispozici ve formě perorálního roztoku.

Další léčivé přípravky a přípravek Ruxolitinib Zentiva
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Během léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva nikdy nezačínejte užívat nový lék bez konzultace s lékařem, který Vám předepsal přípravek Ruxolitinib Zentiva. To se týká léků vydávaných na lékařský předpis, léků dostupných bez lékařského předpisu i rostlinných nebo alternativních léků.

Je zejména důležité, abyste uvedl(a) léky, které obsahují následující léčivé látky, pro možnou potřebu úpravy dávky přípravku Ruxolitinib Zentiva lékařem:
- Některé léky určené k léčbě infekcí:
  - léky určené k léčbě plísňových onemocnění (jako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol a vorikonazol)
  - antibiotika určená k léčbě bakteriálních infekcí (jako je klarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin nebo erythromycin)
  - léky určené k léčbě virových infekcí, včetně infekce HIV/AIDS (jako je amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir)
  - léky určené k léčbě hepatitidy C (typ zánětu jater) (boceprevir, telaprevir).
- Lék určený k léčbě deprese (nefazodon).
- Léky určené k léčbě vysokého krevního tlaku (hypertenze) a svíravé bolesti za hrudní kostí (chronická angina pectoris) (mibefradil nebo diltiazem).
- Lék určený k léčbě pálení žáhy (cimetidin).
- Lék užívaný k léčbě srdečních onemocnění (avasimib).
- Léky užívané k zastavení záchvatů nebo křečí (fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital a další antiepileptika).
- Léky užívané k léčbě tuberkulózy (TBC) (rifabutin nebo rifampicin).
- Rostlinný přípravek určený k léčbě deprese (Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)).

Pokud si nejste jistý/á, zda se Vás výše uvedené týká, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství, kojení a antikoncepce
Těhotenství
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Neužívejte přípravek Ruxolitinib Zentiva během těhotenství (viz bod 2 „Neužívejte přípravek Ruxolitinib Zentiva“).

Kojení
- Během užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva nekojte (viz bod 2 „Neužívejte přípravek Ruxolitinib Zentiva“). Poraďte se se svým lékařem.

Antikoncepce
- Užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva se nedoporučuje ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Poraďte se se svým lékařem o tom, jak zabránit otěhotnění během léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva.
- Poraďte se se svým lékařem, pokud během užívání přípravku Ruxolitinib Zentiva otěhotníte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Pokud se u Vás po užití přípravku Ruxolitinib Zentiva objeví závratě, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Ruxolitinib Zentiva obsahuje laktózu a sodík
Přípravek Ruxolitinib Zentiva obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ruxolitinib Zentiva užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva a během léčby Vám lékař provede krevní testy, aby určil nejvhodnější dávku a zjistil, jak na léčbu reagujete a zda přípravek Ruxolitinib Zentiva nemá nežádoucí účinek. Lékař může dávku upravit nebo ukončit léčbu. Lékař bude pečlivě sledovat, zda se u Vás před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Ruxolitinib Zentiva neobjevily jakékoli známky nebo příznaky infekce.

Myelofibróza
- Dospělí: Doporučená počáteční dávka je 5 až 20 mg dvakrát denně. Maximální dávka je 25 mg dvakrát denně.

Pravá polycytemie
- Dospělí: Doporučená počáteční dávka je 10 mg dvakrát denně. Maximální dávka je 25 mg dvakrát denně.

Akutní a chronická reakce štěpu proti hostiteli
- Děti od 6 let do méně než 12 let: Doporučená počáteční dávka je 5 mg dvakrát denně.
- Dospívající ve věku 12 let a starší a dospělí: Doporučená počáteční dávka je 10 mg dvakrát denně.

Jiné léky obsahující ruxolitinib mohou být k dispozici ve formě perorálního roztoku pro děti mladší 6 let a pro pacienty, kteří mají potíže s polykáním tablety vcelku.

Užívejte přípravek Ruxolitinib Zentiva každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Lékař Vám vždy sdělí přesný počet tablet přípravku Ruxolitinib Zentiva, který máte užívat.

Pokračujte s užíváním přípravku Ruxolitinib Zentiva tak dlouho, jak Vám doporučí lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ruxolitinib Zentiva, než jste měl(a)
Jestliže jste nedopatřením užil(a) více přípravku Ruxolitinib Zentiva, než Vám lékař předepsal, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ruxolitinib Zentiva
Pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Ruxolitinib Zentiva, užijte další dávku ve stanovenou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina z nežádoucích účinků přípravku Ruxolitinib Zentiva jsou mírné až středně závažné a obecně vymizí po několika dnech až několika týdnech léčby.

Myelofibróza a pravá polycytemie

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Vyhledejte lékařskou pomoc okamžitě, před užitím další plánované dávky, pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):
- jakékoli známky krvácení do žaludku nebo střeva, jako je černá nebo krvavá stolice, nebo zvracení krve
- neočekávaná tvorba podlitin a/nebo krvácení, neobvyklá únava, námahová nebo klidová dušnost, neobvykle bledá pokožka nebo časté infekce – možné příznaky poruchy krve
- bolestivá kožní vyrážka s puchýři – možné příznaky pásového oparu (*herpes zoster*)
- horečka, zimnice nebo jiné příznaky infekcí
- nízký počet červených krvinek (*anemie*), nízký počet bílých krvinek (*neutropenie*) nebo nízký počet krevních destiček (*trombocytopenie*)

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):
- jakékoli známky krvácení do mozku, jako jsou náhlé změny vědomí, přetrvávající bolest hlavy, necitlivost, pocit brnění, slabost nebo ochrnutí

Jiné nežádoucí účinky
Jiné nežádoucí účinky zahrnují níže uvedené. Pokud se u Vás objeví tyto nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři či lékárníkovi.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):
- vysoká hladina cholesterolu nebo tuku v krvi (*hypertriacylglycerolemie*)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí
- závrať
- bolest hlavy
- infekce močových cest
- zvýšení tělesné hmotnosti
- horečka, kašel, obtížné nebo bolestivé dýchání, sípání, bolest na hrudi při dýchání – příznaky možného zánětu plic
- vysoký krevní tlak (*hypertenze*), který může být také příčinou závrati a bolestí hlavy
- zácpa
- zvýšená hladina lipázy v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):
- snížený počet všech tří typů krevních buněk: červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (*pancytopenie*)
- častá plynatost (*flatulence*)

Méně časté (mohou postihnout až 1 člověka ze 100):
- tuberkulóza
- rekurence (opětovný výskyt) infekce hepatitidy B (která může způsobit zežloutnutí kůže a očí, tmavě hnědou moč, bolest na pravé straně břicha, horečku a pocit na zvracení nebo zvracení)

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Vyhledejte lékařskou pomoc okamžitě, před užitím další plánované dávky, pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):
- známky infekcí s horečkou spojené s:
  - bolestí svalů, zarudnutím kůže a/nebo potížemi s dýcháním (*cytomegalovirová infekce*)
  - bolestí při močení (infekce močových cest)
  - zrychleným srdečním tepem, zmateností a zrychleným dýcháním (sepse, což je stav spojený s infekcí a rozsáhlým zánětem)
- časté infekce, horečka, zimnice, bolest v hrdle nebo vředy v ústech
- spontánní krvácení nebo tvorba podlitin – možné příznaky trombocytopenie, která je způsobena nízkými hladinami krevních destiček

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):
- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- abnormální výsledky krevních testů zahrnující:
  - vysokou hladinu lipázy a/nebo amylázy
  - vysokou hladinu cholesterolu
  - abnormální výsledky testů jaterních funkcí
  - zvýšenou hladinu svalového enzymu v krvi (zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi)
  - zvýšenou hladinu kreatininu v krvi, enzymu, který může naznačovat, že ledviny nefungují správně
  - nízký počet všech tří typů krevních buněk: červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (*pancytopenie*)
- pocit na zvracení (nauzea)
- slabost, únava, bledá kůže – možné příznaky anemie, která je způsobena nízkou hladinou červených krvinek

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):
- horečka, bolest svalů, bolestivé či obtížné močení, rozmazané vidění, kašel, nachlazení nebo potíže s dýcháním – možné příznaky infekce virem BK
- zvýšení tělesné hmotnosti
- zácpa

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ruxolitinib Zentiva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za „EXP”.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ruxolitinib Zentiva obsahuje
- Léčivou látkou přípravku Ruxolitinib Zentiva je ruxolitinib.
- Jedna 5mg tableta přípravku Ruxolitinib Zentiva obsahuje 5 mg ruxolitinibu.
- Jedna 10mg tableta přípravku Ruxolitinib Zentiva obsahuje 10 mg ruxolitinibu.
- Jedna 15mg tableta přípravku Ruxolitinib Zentiva obsahuje 15 mg ruxolitinibu.
- Jedna 20mg tableta přípravku Ruxolitinib Zentiva obsahuje 20 mg ruxolitinibu.
- Dalšími složkami jsou: monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, povidon K 30, sodná sůl karboxymethylškrobu, hyprolóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Jak přípravek Ruxolitinib Zentiva vypadá a co obsahuje toto balení
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením „5“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o průměru přibližně 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením „10“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o průměru přibližně 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety jsou bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s vyraženým označením „15“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o šířce přibližně 7 mm a délce přibližně 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety jsou bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s vyraženým označením „20“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o šířce přibližně 7,4 mm a délce přibližně 16,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva tablety jsou dodávané v PVC/PCTFE/PVC-Al blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech.

- Velikosti balení obsahující 14, 20, 56 nebo 196 tablet, nebo vícečetná balení obsahující 3 krabičky, každá obsahující 56 tablet v blistrech.
- Velikosti balení obsahující 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 nebo 196 × 1 tabletu, nebo vícečetná balení obsahující 168 × 1 tabletu (3 balení po 56 × 1 tabletě) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti nebo typy balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Česko
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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu