BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Hver tablet indeholder 5 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 67,87 mg lactose (som monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Hver tablet indeholder 10 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 135,74 mg lactose (som monohydrat).
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Hver tablet indeholder 15 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 203,62 mg lactose (som monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
Hver tablet indeholder 20 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 271,49 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Hvide til offwhite, runde tabletter præget med "5" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en diameter på ca. 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Hvide til offwhite, runde tabletter præget med "10" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en diameter på ca. 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Hvide til offwhite, aflange tabletter præget med "15" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en bredde på ca. 7 mm og en længde på ca. 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
Hvide til offwhite, aflange tabletter præget med "20" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en bredde på ca. 7,4 mm og en længde på ca. 16,5 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myelofibrose (MF)
Ruxolitinib Zentiva er indiceret til behandling af sygdomsrelateret splenomegali eller symptomer hos voksne patienter med primær myelofibrose (også kaldet kronisk idiopatisk myelofibrose), myelofibrose efter polycythæmia vera eller myelofibrose efter essentiel trombocytose.

Polycythæmia vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva er indiceret til behandling af voksne patienter med polycythæmia vera, som er resistente over for eller ikke tåler hydroxycarbamid.

Graft versus *host*-sygdom (GvHD)

Akut GvHD
Ruxolitinib Zentiva er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 28 dage og derover med akut graft versus *host*-sygdom, som har utilstrækkeligt respons på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

Kronisk GvHD
Ruxolitinib Zentiva er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover med kronisk graft versus *host*-sygdom, som har utilstrækkeligt respons på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ruxolitinib Zentiva må kun påbegyndes af en læge med erfaring i administration af cancerhæmmende lægemidler.

Før behandling med Ruxolitinib Zentiva påbegyndes, skal der foretages en komplet blodtælling inklusive en differentialtælling.

Komplet blodtælling inklusive en differentialtælling skal udføres hver 2. til 4. uge, indtil Ruxolitinib Zentiva-doserne er stabiliseret og derefter som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Dosering

Startdosis Myelofibrose (MF)
Den anbefalede startdosis af Ruxolitinib Zentiva til MF er baseret på trombocyttallet (se tabel 1):

Tabel 1 Startdosis til myelofibrose

Trombocyttal	**Startdosis**
Større end 200 000/mm^3	20 mg to gange dagligt
100 000 til 200 000/mm^3	15 mg to gange dagligt
75 000 til mindre end 100 000/mm^3	10 mg to gange dagligt
50 000 til mindre end 75 000/mm^3	5 mg to gange dagligt

Polycythæmia vera (PV)
Den anbefalede startdosis af Ruxolitinib Zentiva til PV er 10 mg to gange dagligt.

Graft versus host-sygdom (GvHD)
Den anbefalede startdosis af Ruxolitinib Zentiva til akut og kronisk GvHD er baseret på alder (se tabel 2 og 3):

Tabel 2 Startdosis til akut graft versus *host*-sygdom

Aldersgruppe	**Startdosis**
12 år og derover	10 mg to gange dagligt
6 år til <12 år	5 mg to gange dagligt
28 dage til <6 år	8 mg/m^2 to gange dagligt

Tabel 3 Startdosis til kronisk graft versus *host*-sygdom

Aldersgruppe	**Startdosis**
12 år og derover	10 mg to gange dagligt
6 år til <12 år	5 mg to gange dagligt
6 måneder til <6 år	8 mg/m^2 to gange dagligt

Disse startdoser til GvHD kan administreres til patienter, der kan sluge tabletter hele.

Ruxolitinib Zentiva tabletter er ikke egnede til patienter, der ikke kan synke tabletter hele, eller til børn under 6 år. Andre formuleringer kan være tilgængelige under andre handelsnavne til patienter, der ikke kan synke tabletter hele. For oplysninger om startdosis henvises til produktinformationen for den relevante formulering.

Ruxolitinib Zentiva kan tilføjes til kortikosteroider og/eller calcineurinhæmmere (CNI'er).

Dosisjusteringer
Doserne kan titreres under hensyntagen til effekt og sikkerhed.

Myelofibrose og polycythæmia vera
Hvis effekten anses for utilstrækkelig og trombocyttallene er i orden, kan dosis øges med maksimalt 5 mg to gange dagligt, op til den maksimale dosis på 25 mg to gange dagligt.
Startdosis bør ikke øges inden for de første fire uger af behandlingen og derefter ikke hyppigere end med 2-ugers intervaller.

Behandlingen skal ophøre ved trombocyttal under 50 000/mm^3 eller absolutte neutrofiltal under 500/mm^3. Ved PV skal behandlingen også afbrydes, hvis hæmoglobin er under 8 g/dl. Når blodtallene igen er over disse niveauer, kan doseringen genoptages med 5 mg to gange dagligt og gradvist øges på grundlag af omhyggelig monitorering af komplet blodtælling inklusive differentialtælling.

Dosisreduktion skal overvejes, hvis trombocyttallet falder under behandlingen som beskrevet i tabel 4, med det formål at undgå doseringsafbrydelse på grund af trombocytopeni.

Tabel 4 Doseringsanbefalinger for MF-patienter med trombocytopeni

	Dosis på det tidspunkt trombocyttallet falder				
	25 mg to gange dagligt	20 mg to gange dagligt	15 mg to gange dagligt	10 mg to gange dagligt	5 mg to gange dagligt
Trombocyttal	**Ny dosis**				
100 000 til <125 000/mm^3	20 mg to gange dagligt	15 mg to gange dagligt	Ingen ændring	Ingen ændring	Ingen ændring
75 000 til <100 000/mm^3	10 mg to gange dagligt	10 mg to gange dagligt	10 mg to gange dagligt	Ingen ændring	Ingen ændring
50 000 til <75 000/mm^3	5 mg to gange dagligt	5 mg to gange dagligt	5 mg to gange dagligt	5 mg to gange dagligt	Ingen ændring
Mindre end 50 000/mm^3	Ophør	Ophør	Ophør	Ophør	Ophør

Ved PV skal dosisreduktion også overvejes, hvis hæmoglobin falder til under 12 g/dl, og dosisreduktion anbefales, hvis det falder til under 10 g/dl.

Graft versus host-sygdom (GvHD)
Det kan være nødvendigt med dosisreduktion og midlertidig afbrydelse af behandlingen hos GvHD-patienter med trombocytopeni, neutropeni eller forhøjet total bilirubin efter understøttende standardbehandling, herunder vækstfaktorer, antiinfektiøse behandlinger og transfusioner. Det anbefales at reducere dosis med ét dosistrin (10 mg to gange dagligt til 5 mg to gange dagligt eller 5 mg to gange dagligt til 5 mg én gang dagligt). Hos patienter, der ikke tolererer behandlingen med Ruxolitinib Zentiva i en dosis på 5 mg én gang dagligt, bør behandlingen afbrydes. Detaljerede doseringsanbefalinger findes i tabel 5.

Tabel 5 Doseringsanbefalinger under behandling med ruxolitinib for GvHD-patienter med trombocytopeni, neutropeni eller forhøjet total bilirubin

Laboratorieparameter	**Doseringsanbefaling**
Trombocyttal <20 000/mm^3	Reducer Ruxolitinib Zentiva med ét dosisniveau. Hvis trombocyttal ≥20 000/mm^3 inden for syv dage, kan dosis øges til det initiale dosisniveau, ellers fastholdes den reducerede dosis.
Trombocyttal <15 000/mm^3	Afbryd Ruxolitinib Zentiva indtil trombocyttal ≥20 000/mm^3, og genoptag derefter Ruxolitinib Zentiva på et dosisniveau, der er ét trin lavere.
Absolut neutrofiltal (ANC) ≥500/mm^3 til <750/mm^3	Reducer Ruxolitinib Zentiva med ét dosisniveau. Genoptag ved det initiale dosisniveau, hvis ANC >1 000/mm^3.
Absolut neutrofiltal <500/mm^3	Afbryd Ruxolitinib Zentiva indtil ANC >500/mm^3, og genoptag derefter på et dosisniveau, der er ét trin lavere. Hvis ANC >1 000/mm^3, kan doseringen genoptages ved det initiale dosisniveau.
Forhøjet total bilirubin ikke forårsaget af GvHD (ingen lever-GvHD)	>3,0 til 5,0 × øvre normalgrænse (ULN): Fortsæt Ruxolitinib Zentiva på et dosisniveau, der er ét trin lavere, indtil ≤3,0 × ULN.

	>5,0 til 10,0 × ULN: Afbryd Ruxolitinib Zentiva op til 14 dage indtil total bilirubin ≤3,0 × ULN. Hvis total bilirubin ≤3,0 × ULN, kan doseringen genoptages ved den aktuelle dosis. Hvis ikke ≤3,0 × ULN efter 14 dage, genoptages der på et dosisniveau, der er ét trin lavere.
	>10,0 × ULN: Afbryd Ruxolitinib Zentiva indtil total bilirubin ≤3,0 × ULN, og genoptag derefter på et dosisniveau, der er ét trin lavere.
Forhøjet total bilirubin forårsaget af GvHD (lever-GvHD)	>3,0 × ULN: Fortsæt Ruxolitinib Zentiva på et dosisniveau, der er ét trinlavere, indtil total bilirubin ≤3,0 × ULN.

Dosisjustering ved samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere eller samtidig brug af CYP2C9/3A4 hæmmere
Når ruxolitinib administreres sammen med stærke CYP3A4-hæmmere eller hæmmere af både CYP2C9- og CYP3A4-enzymer (fx. fluconazol), skal ruxolitinib doseres i enheder, der er reduceret med ca. 50%, og administreres to gange dagligt (se pkt. 4.4 og 4.5). Det bør undgås at bruge fluconazol-doser højere end 200 mg dagligt samtidig med brug af ruxolitinib.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Det er ikke nødvendigt med nogen specifik dosisjustering hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion.

Hos MF, PV og GvHD-patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance under 30 ml/min) skal den anbefalede startdosis baseret på trombocyttal reduceres med ca. 50% til administration to gange daglig. Patienterne skal monitoreres omhyggeligt med hensyn til sikkerhed og effekt under behandling med ruxolitinib (se pkt. 4.4).

Der foreligger begrænsede data til bestemmelse af den bedste dosering til hæmodialysepatienter med nyresygdom i slutstadiet (*end-stage renal disease* (ESRD)). Farmakokinetiske/farmakodynamiske simulationer baseret på de tilgængelige data for denne population tyder på, at startdosis for MF-hæmodialysepatienter med nyresygdom i slutstadiet er en enkelt dosis på 15 til 20 mg eller to doser på 10 mg med 12 timers interval administreret post-dialyse og kun på hæmodialysedagen. En enkelt dosis på 15 mg anbefales til MF-patienter med trombocyttal mellem 100 000/mm^3 og 200 000/mm^3. En enkelt dosis på 20 mg eller to doser på 10 mg med 12 timers interval anbefales til MF-patienter med trombocyttal >200 000/mm^3. Efterfølgende doser (administreret som enkeltdosis eller to doser på 10 mg med 12 timers interval) skal kun administreres på hæmodialysedagen efter hver dialysesession.

Den anbefalede startdosis til PV- hæmodialysepatienter med nyresygdom i slutstadiet er en enkelt dosis på 10 mg eller to doser på 5 mg givet med 12 timers interval, administreret efter dialyse og kun på hæmodialysedagen. Disse dosisanbefalinger er baseret på simulationer, og enhver dosisjustering ved nyresygdom i slutstadiet skal efterfølges af omhyggelig monitorering af sikkerhed og effekt hos den individuelle patient. Der er ingen tilgængelige data vedrørende dosering til patienter, som behandles med peritonealdialyse eller kontinuerlig venovenøs hæmofiltration (se pkt. 5.2).

Der er ingen data for GvHD-patienter med ESRD.

Nedsat leverfunktion
Til MF-patienter med nedsat leverfunktion skal startdosis baseret på trombocyttal reduceres med ca. 50% til administration to gange daglig. Efterfølgende doser skal baseres på omhyggelig monitorering af sikkerhed og effekt. Den anbefalede startdosis er 5 mg to gange dagligt hos PV-patienter. Ruxolitinib-doseringen kan titreres for at reducere risikoen for cytopeni (se pkt. 4.4).

Hos patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens, som ikke er relateret til GvHD, bør startdosen af ruxolitinib reduceres med 50 % (se pkt. 5.2).
Hos patienter med GvHD, der berører leveren, og en stigning i total bilirubin til >3 × ULN bør

blodtallene kontrolleres hyppigere for toksicitet, og det anbefales at reducere dosis med ét niveau.

Ældre patienter (≥65 år)
Der anbefales ingen yderligere dosisjusteringer hos ældre patienter.

Pædiatrisk population
Ruxolitinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen op til 18 år med MF og PV er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Behandlingsophør
Behandlingen af MF og PV kan fortsættes, så længe *benefit/risk*-vurderingen forbliver positiv. Behandlingen skal dog afbrydes efter 6 måneder, hvis der ikke har været nogen reduktion i miltstørrelse eller forbedring af symptomer siden påbegyndelse af behandlingen.

Det anbefales at patienter, der har vist en grad af klinisk forbedring, ophører med ruxolitinib-behandlingen, hvis de bevarer en øgning i længden af milten på 40% sammenlignet med baselinestørrelse (ca. svarende til en 25% øgning i miltvolumen) og ikke længere har konkret forbedring af sygdomsrelaterede symptomer.

Ved GvHD kan det overvejes at nedtrappe Ruxolitinib Zentiva hos patienter med respons og efter seponering af kortikosteroider. Det anbefales at reducere Ruxolitinib Zentiva-dosen med 50 % hver anden måned. I tilfælde af tilbagevendende tegn eller symptomer på GvHD under eller efter nedtrapningen af Ruxolitinib Zentiva, bør det overvejes at optrappe behandlingen igen.

Administration

Ruxolitinib Zentiva indtages oralt sammen med eller uden mad.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den næste sædvanlige, ordinerede dosis.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Graviditet og amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

Behandling med ruxolitinib kan give hæmatologiske bivirkninger, herunder trombocytopeni, anæmi og neutropeni. Før behandling med Ruxolitinib Zentiva påbegyndes, skal der foretages en komplet blodtælling inklusive differentialtælling. Behandlingen skal ophøre hos MF-patienter med en trombocyttælling på under 50 000/mm^3 eller en absolut neutrofiltælling på under 500/mm^3 (se pkt. 4.2).
Det er observeret, at MF-patienter med lav trombocyttælling (<200 000/mm^3) ved behandlingsstart med større sandsynlighed udvikler trombocytopeni under behandlingen.

Trombocytopeni er generelt reversibel og håndteres normalt ved at reducere dosis eller afbryde behandlingen med ruxolitinib midlertidigt (se pkt. 4.2 og 4.8). Trombocyttransfusioner kan dog være klinisk indiceret.

Hos patienter, der udvikler anæmi, kan blodtransfusioner være nødvendige. Det kan også være nødvendigt at overveje at justere dosis eller afbryde behandlingen hos patienter, der udvikler anæmi.

Patienter med et hæmoglobinniveau under 10,0 g/dl i begyndelsen af behandlingen har i løbet af behandlingen en højere risiko for udvikling af et hæmoglobinniveau, der er under 8,0 g/dl sammenlignet med patienter med et højere baseline hæmoglobinniveau (79,3% vs. 30%). Der anbefales hyppigere monitorering af hæmatologi-parametre og kliniske tegn og symptomer på ruxolitinib-relaterede bivirkninger for patienter med baseline hæmoglobin under 10,0 g/dl.

Neutropeni (absolut neutrofiltælling <500) var generelt reversibel og håndteredes ved at afbryde behandlingen med ruxolitinib midlertidigt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Komplet blodtælling skal monitoreres som klinisk indiceret, og dosis justeres efter behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Infektioner

Alvorlige bakterielle, mycobakterielle, fungale, virale og andre opportunistiske infektioner er forekommet hos patienter behandlet med ruxolitinib. Patienter bør vurderes for risikoen for at udvikle alvorlige infektioner. Lægerne skal holde patienter, der behandles med Ruxolitinib Zentiva, under nøje observation for symptomer på infektioner og straks påbegynde passende behandling. Behandling med Ruxolitinib Zentiva bør ikke påbegyndes, før alvorlige, aktive infektioner er afhjulpet.

Tuberkulose er blevet rapporteret hos patienter behandlet med ruxolitinib. Før behandlingsstart skal patienten evalueres for aktiv og inaktiv (”latent”) tuberkulose i henhold til lokale anbefalinger. Dette kan inkludere anamnese, mulig tidligere kontakt med tuberkulose og/eller relevant screening fx lungerøntgen, tuberkulintest og/eller interferon-gamma frigørelsesassay som passende. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af kutane tuberkulintest, specielt hos patienter som er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Der er rapporteret stigning i hepatitis B-virusmængde (HBV-DNA-titer), med eller uden tilsvarende stigninger i alanin-aminotransferase og aspartat-aminotransferase, hos patienter med kronisk HBV-infektion i behandling med ruxolitinib. Det anbefales at screene for HBV inden opstart af behandling med Ruxolitinib Zentiva. Patienter med kronisk HBV-infektion skal behandles og overvåges i henhold til kliniske retningslinjer.

Herpes zoster

Lægerne skal oplyse patienterne om de tidlige tegn og symptomer på herpes zoster og tilråde, at der søges behandling så tidligt som muligt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret ved ruxolitinib-behandling. Læger bør være særligt opmærksomme på PML-symptomer, som patienter ikke nødvendigvis selv bemærker (fx kognitive, neurologiske eller psykiatriske symptomer eller tegn). Patienter bør monitoreres for alle nye eller forværrede symptomer eller tegn på PML, og hvis sådanne symptomer/tegn opstår, bør det overvejes at konsultere en neurolog for at få foretaget passende diagnostiske undersøgelser for PML. Hvis der er mistanke om PML, skal yderligere dosering indstilles, indtil PML er udelukket.

Lipid abnormaliteter/stigninger

Behandling med ruxolitinib har været associeret med stigninger i lipidparametre herunder totalkolesterol, *high-density* lipoprotein (HDL) kolesterol, *low-density* lipoprotein (LDL) kolesterol og triglycerider. Monitorering af lipidparametre og behandling af dyslipidæmi i henhold til kliniske guidelines anbefales.

Major adverse cardiac events (MACE)

I et stort randomiseret akivt-kontrolleret studie med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis på 50 år og ældre med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev en højere forekomst af MACE, defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardieinfarkt (MI) og ikke-dødelig slagtilfælde, observeret med tofacitinib sammenlignet med tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere.

MACE er blevet rapporteret hos patienter, der får ruxolitinib. Inden behandling med Ruxolitinib Zentiva påbegyndes eller fortsættes, bør fordele og risici for den enkelte patient overvejes, især hos patienter på 65 år og ældre, patienter der er nuværende rygere eller tidligere langtidsrygere samt patienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer.

Trombose

I et stort randomiseret aktivt kontrolleret studie med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis på 50 år og ældre med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en højere dosisafhængig forekomst af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) samt dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli (PE) med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) er blevet rapporteret hos patienter, der får ruxolitinib. Hos patienter med MF og PV, der blev behandlet med ruxolitinib i kliniske undersøgelser, var hyppigheden af tromboemboliske hændelser ens hos ruxolitinib- og kontrolbehandlede patienter.

Inden behandling med Ruxolitinib Zentiva påbegyndes eller fortsættes, bør fordele og risici for den enkelte patient overvejes, især hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer (se også pkt. 4.4 "*Major adverse cardiac events (MACE)*").

Patienter med symptomer på trombose bør straks undersøges og behandles som nødvendigt.

Sekundære maligniteter

I et stort randomiseret aktivt-kontrolleret studie med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis på 50 år og ældre med mindst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en højere forekomst af maligniteter, især lungekræft, lymfom og non-melanom hudkræft (NMSC) med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Lymfom og andre maligniteter er blevet rapporteret hos patienter, der får JAK-hæmmere, herunder ruxolitinib.

Non-melanom hudkræft (NMSC'er), inklusiv basalcelle-, planocellulær- og Merkelcellecarcinom er blevet rapporteret hos patienter behandlet med ruxolitinib. De fleste af MF- og PV-patienterne har tidligere fået langtidsbehanding med hydroxyurea og tidligere NMSC eller præmaligne hudlæsioner. Det anbefales at foretage regelmæssige undersøgelser af huden hos patienter, som har en øget risiko for hudkræft.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Startdosis for Ruxolitinib Zentiva skal reduceres hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og i hæmodialyse skal startdosis hos MF-patienter baseres på trombocyttælling, mens den anbefalede startdosis hos PV-patienter er en enkelt dosis på 10 mg (se pkt. 4.2). Efterfølgende doser (enkeltdosis på 20 mg eller to doser på 10 mg med 12 timers interval til MF-patienter; enkeltdosis på 10 mg eller to doser på 5 mg med 12 timers interval til PV-patienter) skal kun administreres på hæmodialysedagen efter hver dialysesession. Yderligere dosisjusteringer skal ske under nøje monitorering af sikkerhed og effekt. Hos GvHD-patienter med stærkt nedsat nyrefunktion

bør startdosis af Ruxolitinib Zentiva reduceres med cirka 50% (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion
Startdosis af Ruxolitinib Zentiva skal reduceres med ca. 50% til MF-og PV-patienter med nedsat leverfunktion. Yderligere dosisjusteringer skal baseres på lægemidlets sikkerhed og effekt. Hos GvHD-patienter med nedsat leverfunktion, der ikke er relateret til GvHD, bør startdosen af Ruxolitinib Zentiva reduceres med cirka 50 % (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter, som er diagnosticeret med nedsat leverfunktion under behandling med ruxolitinib, skal komplet blodtælling inklusive differentialtælling udføres mindst hver eller hver anden uge de første 6 uger efter, at behandling med ruxolitinib er påbegyndt, og derefter som klinisk indiceret, når deres leverfunktion og blodtællinger er stabiliseret.

Interaktioner

Hvis Ruxolitinib Zentiva skal administreres sammen med stærke CYP3A4-hæmmere eller hæmmere af både CYP3A4- og CYP2C9-enzymer (fx fluconazol), skal dosisenheden for Ruxolitinib Zentiva reduceres med ca. 50% og administreres to gange dagligt (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hyppigere monitorering (fx. to gange ugentligt) af hæmatologiparametre og af kliniske tegn og symptomer på ruxolitinib-relaterede bivirkninger anbefales under behandling med stærke CYP3A4-hæmmere eller hæmmere af både CYP2C9- og CYP3A4-enzymer.

Samtidig brug af cytoreduktive terapier med ruxolitinib var associeret med håndterbare cytopenier. (se pkt. 4.2 for dosisændringer under cytopenier).

Symptomer efter behandlingsophør
Efter afbrydelse af eller ophør med Ruxolitinib Zentiva kan myelofibrosesymptomerne vende tilbage over en periode på ca. en uge. Der har været tilfælde, hvor patienter, som ophørte med ruxolitinib, oplevede alvorligere hændelser, især i forbindelse med samtidig akut sygdom. Det er ikke fastslået, om pludseligt ophør med ruxolitinib bidrog til disse hændelser. Medmindre pludseligt ophør er nødvendigt, kan gradvis nedtrapning af Ruxolitinib Zentiva-dosis overvejes, omend det ikke er bevist, at dette er nyttigt.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Ruxolitinib Zentiva indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Ruxolitinib er elimineret gennem metabolisme katalyseret ved CYP3A4 og CYP2C9. Lægemidler, der hæmmer disse enzymer kan derfor give anledning til stigning i eksponering af ruxolitinib.

Interaktioner, der medfører dosisreduktion af ruxolitinib

CYP3A4-hæmmere
Stærke CYP3A4-hæmmere (såsom, men ikke begrænset til boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol)
Hos raske forsøgspersoner medførte administration af ruxolitinib (enkeltdosis på 10 mg) sammen med ketoconazol, som er en stærk CYP3A4-hæmmer, i et ruxolitinib C_{max} og AUC, som var henholdsvis 33% og 91% højere end med ruxolitinib alene. Halveringstiden forlænges fra 3,7 til 6,0 timer ved samtidig administration af ketoconazol.

Når ruxolitinib administreres sammen med stærke CYP3A4-hæmmere, skal enhedsdosis af ruxolitinib reduceres med ca. 50% og administreres to gange dagligt.

Patienterne skal monitoreres nøje (fx to gange om ugen) for cytopeni, og dosis skal titreres under hensyntagen til sikkerhed og effekt (se pkt. 4.2).

Hæmmere af både CYP2C9 og CYP3A4
Hos raske forsøgspersoner medførte administration af ruxolitinib (enkeltdosis 10 mg) sammen med fluconazol, som både er en CYP2C9- og en CYP3A4-hæmmer, i et ruxolitinib C_{max} og AUC, som var henholdsvis 47% og 232% højere end med ruxolitinib alene.

50% dosisreduktion bør overvejes, når der anvendes lægemidler, som både hæmmer CYP2C9- og CYP3A4-enzymer (fx fluconazol). Undgå at bruge fluconazol-doser højere end 200 mg dagligt samtidig med brug af ruxolitinib.

Enzym-induktorer

CYP3A4-induktorer (såsom, men ikke begrænset til avasimib, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, perikon (Hypericum perforatum))
Patienterne skal monitoreres nøje, og dosis skal titreres under hensyntagen til sikkerhed og effekt (se pkt. 4.2).

Hos raske forsøgspersoner, der fik ruxolitinib (enkeltdosis på 50 mg) efter den stærke CYP3A4-inducer rifampicin (daglig dosis på 600 mg i 10 dage), var ruxolitinib AUC 70% lavere end efter administration af ruxolitinib alene. Eksponeringen for ruxolitinibs aktive metabolitter var uforandret. Samlet set var ruxolitinibs farmakodynamiske aktivitet lignende, hvilket tyder på, at CYP3A4-induktionen medførte en minimal farmakodynamisk effekt. Dette kan dog relateres til den høje ruxolitinib-dosering, der resulterer i farmakodynamiske effekter i nærheden af Emax. Det er muligt at en stigning i ruxolitinib-dosis er nødvendig hos den pågældende patient, når behandling påbegyndes med en stærk enzym-inducer.

Andre interaktioner, der skal tages hensyn til, som påvirker ruxolitinib

Milde eller moderate CYP3A4-hæmmere (såsom, men ikke begrænset, til ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)
Hos sunde forsøgspersoner medførte samtidig administration af ruxolitinib (enkeltdosis på 10 mg) med erythromycin 500 mg to gange dagligt i fire dage ruxolitinib C_{max} og AUC, som var henholdsvis 8% og 27% højere end med ruxolitinib alene.

Der anbefales ingen dosisjustering, når ruxolitinib administreres sammen med milde eller moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. erythromycin). Dog skal patienterne overvåges nøje for cytopeni, når der påbegyndes behandling med en moderat CYP3A4-hæmmer.

Effekt af ruxolitinib på andre lægemidler

Substanser transporteret af P-glykoprotein eller andre transportere
Ruxolitinib kan hæmme P-glykoprotein og brystcancer-resistent protein (BCRP) i tarmen. Dette kan resultere i øget systemisk eksponering for substrater til disse transportere, såsom dabigatranetexilat, ciclosporin, rosuvastatin og potentielt digoxin. Det tilrådes at udføre terapeutisk lægemiddelmonitorering (TDM) eller klinisk monitorering af de pågældende substanser.

Det er muligt at den potentielle hæmning af P-gp og BCRP i tarmen kan minimeres, hvis tiden mellem administrationerne holdes adskilt så længe som muligt.

Et studie med raske frivillige indikerede, at ruxolitinib ikke hæmmer metaboliseringen af oral midazolam, som er et CYP3A4-substrat. Derfor forventes der ikke en stigning i eksponeringen af CYP3A4-substrater ved kombination med ruxolitinib. Et andet studie med raske frivillige indikerede, at ruxolitinib ikke påvirker farmakokinetikken af et oralt kontraceptivum indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel. Derfor forventes det ikke, at den kontraceptive effekt af denne kombination vil blive kompromitteret ved administration sammen med ruxolitinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ruxolitinib til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist, at ruxolitinib er embryotoksisk og føtotoksisk. Der blev ikke observeret teratogenicitet hos rotter og kaniner. Eksponeringsmarginerne var dog lave sammenlignet med den højeste kliniske dosis og resultaterne har derfor begrænset relevans for mennesker (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Som en forsigtighedsforanstaltning er brug af ruxolitinib under graviditet kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med Ruxolitinib Zentiva. Skulle graviditet opstå under behandling med Ruxolitinib Zentiva, må der foretages en individuel risk/benefit-vurdering med omhyggelig rådgivning vedrørende potentielle risici for fostret (se pkt. 5.3).

Amning

Ruxolitinib Zentiva må ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3) og amning skal derfor stoppes, når behandling påbegyndes. Det er ukendt, om ruxolitinib og/eller metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for børn, der ammes, kan ikke udelukkes. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at ruxolitinib/metabolitter udskilles i human mælk (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen data om ruxolitinibs effekt på human fertilitet. Der er ikke observeret nogen effekt på fertiliteten i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ruxolitinib har ingen eller kun ringe sederende effekt. Patienter, som oplever svimmelhed efter indtagelse af Ruxolitinib Zentiva skal dog afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Myelofibrose
De hyppigst rapporterede bivirkninger er trombocytopeni og anæmi.

Hæmatologiske bivirkninger (alle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-grader) omfatter anæmi (83,8%), trombocytopeni (80,5%) og neutropeni (20,8%).

Anæmi, trombocytopeni og neutropeni er dosisrelaterede virkninger.

De tre hyppigste ikke-hæmatologiske bivirkninger er blå mærker (33,3%), andre blødninger (inklusive epistaxis, post-procedural blødning og hæmaturi) (24,3%) og svimmelhed (21,9%).

De tre hyppigste ikke-hæmatologiske laboratorieabnormaliteter, der er blevet identificeret som bivirkninger, er forhøjet alanin-aminotransferase (40,7%), forhøjet aspartat-aminotransferase (31,5%) og hypertriglyceridæmi (25,2%). I kliniske fase 3-studier med MF sås hverken CTCAE grad 3 eller 4 hypertriglyceridæmi eller forhøjet aspartataminotransferase, eller CTCAE grad 4 forhøjet alanin-aminotransferase eller hyperkolesterolæmi.

Seponering af behandling som følge af bivirkninger, uanset kausalitet, blev observeret hos 30,0% af patienterne.

Polycythæmia vera
De hyppigst rapporterede bivirkninger er anæmi og forhøjet alanin-aminotransferase.

Hæmatologiske bivirkninger (alle CTCAE-grader) omfattede anæmi (61,8%), trombocytopeni (25,0%) og neutropeni (5,3 %). Anæmi og trombocytopeni CTCAE grad 3 eller 4 blev rapporteret hos henholdsvis 2,9% og 2,6% af patienterne.

De tre hyppigste ikke-hæmatologiske bivirkninger var vægtøgning (20,3%), svimmelhed (19,4%) og hovedpine (17,9%).

De tre hyppigste ikke-hæmatologiske laboratorieabnormiteter (alle CTCAE grader), der blev identificeret som bivirkninger, var forhøjet alanin-aminotransferase (45,3%), forhøjet aspartat-aminotransferase (42,6%) og hyperkolesterolæmi (34,7%). Der sås ingen CTCAE grad 4 forhøjet alanin-aminotransferase eller hyperkolesterolæmi, og én CTCAE grad 4 forhøjet aspartat-aminotransferase blev observeret.

Seponering af behandling som følge af bivirkninger, uanset kausalitet, blev observeret hos 19,4% af patienterne.

Akut GvHD
De hyppigst rapporterede bivirkninger i REACH2 (voksne og unge patienter) var trombocytopeni, anæmi, neutropeni, forhøjet alanin-aminotransferase og forhøjet aspartat-aminotransferase. De hyppigst rapporterede bivirkninger hos den samlede gruppe af pædiatriske patienter (unge fra REACH2 og pædiatriske patienter fra REACH4) var anæmi, neutropeni, forhøjet alanin-aminotransferase, hyperkolesterolæmi og trombocytopeni.

Hæmatologiske laboratorieabnormiteter, der blev identificeret som bivirkninger i henholdsvis REACH2 (voksne og unge patienter) og hos den samlede gruppe af pædiatriske patienter (REACH2 og REACH4), omfattede trombocytopeni (85,2% og 55,1%), anæmi (75,0% og 70,8%) og neutropeni (65,1% og 70,0%). Anæmi af grad 3 blev rapporteret hos 47,7% af patienterne i REACH2 og hos 45,8% af patienterne i den pædiatriske gruppe. Trombocytopeni af grad 3 og 4 blev rapporteret hos henholdsvis 31,3% og 47,7% af patienterne i REACH2 og 14,6% og 22,4% af patienterne i den pædiatriske gruppe. Neutropeni af grad 3 og 4 blev rapporteret hos henholdsvis 17,9% og 20,6% af

patienterne i REACH2 og 32,0% og 22,0% af patienterne i den pædiatriske gruppe.

De hyppigste ikke-hæmatologiske bivirkninger i henholdvis REACH2 (voksne og unge patienter) og i den samlede gruppe af pædiatriske patienter (REACH2 og REACH4) var infektion med cytomegalovirus (CMV) (32,3% og 31,4%), sepsis (25,4% og 9,8%), urinvejsinfektioner (17,9% og 9,8%), hypertension (13,4% og 17,6%) samt kvalme (16,4% og 3,9%).

De hyppigste ikke-hæmatologiske laboratorieabnormiteter, der blev identificeret som bivirkninger i henholdsvis REACH2 (voksne og unge patienter) og i den samlede gruppe af pædiatriske patienter (REACH2 og REACH4), var forhøjet alanin-aminotransferase (54,9% og 63,3%), forhøjet aspartat-aminotransferase (52,3% og 50,0%) og hyperkolesterolæmi (49,2% og 61,2%). Størstedelen var af grad 1 og 2; dog blev der rapporteret forhøjet alanin-aminotransferase af grad 3 hos 17,6% af patienterne i REACH2 og hos 27,3% af patienterne i den pædiatriske gruppe.

Seponering af behandling som følge af bivirkninger, uanset kausalitet, blev observeret hos 29,4% af patienterne i REACH2 og hos 21,6% af patienterne i den pædiatriske gruppe.

Kronisk GvHD
De hyppigst rapporterede bivirkninger i REACH3 (voksne og unge patienter) var anæmi, hyperkolesterolæmi og forhøjet aspartat-aminotransferase. De hyppigst rapporterede bivirkninger i den samlede gruppe af pædiatriske patienter (unge fra REACH3 og pædiatriske patienter fra REACH5) var neutropeni, hyperkolesterolæmi og forhøjet alanin-aminotransferase.

Hæmatologiske laboratorieabnormiteter, der blev identificeret som bivirkninger i henholdsvis REACH3 (voksne og unge patienter) og i den samlede gruppe af pædiatriske patienter (REACH3 og REACH5), omfattede anæmi (68,6% og 49,1%), neutropeni (36,2% og 59,3%) og trombocytopeni (34,4% og 35,2%). Anæmi af grad 3 blev rapporteret hos 14,8% af patienterne i REACH3 og hos 17,0% af patienterne i den pædiatriske gruppe. Neutropeni af grad 3 og 4 blev rapporteret hos henholdsvis 9,5% og 6,7% af patienterne i REACH3 og hos henholdsvis 17,3% og 11,1% af patienterne i den pædiatriske gruppe. Trombocytopeni af grad 3 og 4 blev rapporteret hos henholdsvis 5,9% og 10,7% af de voksne og unge patienter i REACH3 og hos henholdsvis 7,7% og 11,1% af patienterne i den pædiatriske gruppe.

De hyppigste ikke-hæmatologiske bivirkninger i henholdsvis REACH3 (voksne og unge patienter) og i den samlede gruppe af pædiatriske patienter (REACH3 og REACH5) var hypertension (15,0% og 14,5%) og hovedpine (10,2% og 18,2%).

De hyppigste ikke-hæmatologiske laboratorieabnormiteter, der blev identificeret som bivirkninger i REACH3 (voksne og unge patienter) og i den samlede gruppe af pædiatriske patienter (REACH3 og REACH5), var hyperkolesterolæmi (52,3% og 54,9%), forhøjet aspartat-aminotransferase (52,2% og 45,5%) og forhøjet alanin-aminotransferase (43,1% og 50,9%). Størstedelen var af grad 1 og 2; dog omfattede de rapporterede laboratorieabnormiteter af grad 3 i den samlede gruppe af pædiatriske patienter forhøjet alanin-aminotransferase (14,9%) og forhøjet aspartat-aminotransferase (11,5%).

Seponering af behandling som følge af bivirkninger, uanset kausalitet, blev observeret hos 18,1% af patienterne i REACH3 og hos 14,5% af patienterne i den pædiatriske gruppe.

Liste over bivirkninger i tabel

Ruxolitinibs sikkerhed hos MF-patienter blev evalueret ved hjælp af langtidsopfølgningsdata fra to fase 3 studier (COMFORT-I og COMFORT-II), inklusive data fra patienter, der oprindeligt blev randomiseret til ruxolitinib (n=301) og patienter, der modtog ruxolitinib efter at have overgået fra kontrolbehandlinger (n=156). Den mediane eksponering, som bivirkningsfrekvenskategorierne bygger på for MF-patienter, var 30,5 måneder (interval: 0,3 til 68,1 måneder).

Ruxolitinibs sikkerhed hos PV-patienter blev evalueret ved hjælp af langtidsopfølgningsdata fra to fase 3 studier (RESPONSE, RESPONSE 2), inklusive data fra patienter, der oprindeligt blev randomiseret til ruxolitinib (n=184) og patienter, der modtog ruxolitinib efter at have overgået fra kontrolbehandlinger (n=156). Den mediane eksponering, som bivirkningsfrekvenskategorierne bygger på for PV-patienter, var 41,7 måneder (interval: 0,03 til 59,7 måneder).

Ruxolitinibs sikkerhed hos patienter med akut GvHD blev evalueret i fase 3-studiet REACH2 og i fase 2-studiet REACH4. REACH2 inkluderede data fra 201 patienter i alderen ≥12 år, som oprindeligt blev randomiseret til ruxolitinib (n=152), og patienter, der fik ruxolitinib efter at have overgået fra den bedste tilgængelige behandling (BAT) (n=49). Den mediane eksponering, som bivirkningsfrekvenskategorierne bygger på, var 8,9 uger (interval: 0,3 til 66,1 uger). I den samlede gruppe af pædiatriske patienter i alderen ≥2 år (6 patienter i REACH2 og 45 patienter i REACH4) var den mediane eksponering 16,7 uger (interval: 1,1 til 48,9 uger).

Ruxolitinibs sikkerhed hos patienter med kronisk GvHD blev evalueret i fase 3-studiet REACH3 og i fase 2-studiet REACH5. REACH3 inkluderede data fra 226 patienter i alderen ≥12 år, som oprindeligt blev randomiseret til ruxolitinib (n=165), og patienter, som fik ruxolitinib efter at have overgået fra BAT (n=61). Den mediane eksponering, som bivirkningsfrekvenskategorierne bygger på, var 41,4 uger (interval: 0,7 til 127,3 uger). I den samlede gruppe af pædiatriske patienter i alderen ≥2 år (10 patienter i REACH3 og 45 patienter i REACH5) var den mediane eksponering 57,1 uger (interval: 2,1 til 155,4 uger).

Under det kliniske forsøg vurderes alvorligheden af bivirkninger på grundlag af CTCAE, hvor grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=svær, grad 4=livstruende eller invaliderende, grad 5=død.

Bivirkningerne under kliniske undersøgelser af MF og PV (tabel 6) og af akut og kronisk GvHD (tabel 7) er ordnet efter MedDRA-systemorganklasser. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens med de hyppigste bivirkninger først. Derudover er den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100); sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000); meget sjælden (<1/10 000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 6 Bivirkningsfrekvens rapporteret i fase 3-studier med MF og PV

Bivirkning	**Frekvens for MF-patienter**	**Frekvens for PV-patienter**
Infektioner og parasitære sygdomme		
Urinvejsinfektioner[d]	Meget almindelig	Meget almindelig
Herpes zoster[d]	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungebetændelse	Meget almindelig	Almindelig
Sepsis	Almindelig	Ikke almindelig
Tuberkulose	Ikke almindelig	Ikke kendt[e]
HBV reaktivering	Ikke kendt[e]	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem[a,d]		
Anæmi[a]		
Grad[c] 4 (<6,5 g/dl)	Meget almindelig	Ikke almindelig
Grad[c] 3 (<8,0-6,5 g/dl)	Meget almindelig	Almindelig
Alle CTCAE[c]-grader	Meget almindelig	Meget almindelig
Trombocytopeni[a]		
Grad[c] 4 (<25 000/mm^3)	Almindelig	Ikke almindelig
Grad[c] 3 (50 000-25 000/mm^3)	Meget almindelig	Almindelig
Alle CTCAE[c]-grader	Meget almindelig	Meget almindelig
Neutropeni[a]		
Grad[c] 4 (<500/mm^3)	Almindelig	Ikke almindelig
Grad[c] 3 (<1 000-500/mm^3)	Almindelig	Ikke almindelig

Bivirkning	Frekvens for MF-patienter	Frekvens for PV-patienter
Infektioner og parasitære sygdomme		
Alle CTCAE[c]-grader	Meget almindelig	Almindelig
Pancytopeni[a,b c]	Almindelig	Almindelig
Blødning (enhver blødning inklusive intrakraniel og gastrointestinal blødning, blå mærker og andre blødninger)	Meget almindelig	Meget almindelig
Blå mærker	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastrointestinal blødning	Meget almindelig	Almindelig
Intrakraniel blødning	Almindelig	Ikke almindelig
Andre blødninger (inklusive næseblod, post-procedural blødning og hæmaturi)	Meget almindelig	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring		
Hyperkolesterolæmi[a] alle CTCAE[c-]grader	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertriglyceridæmi[a] alle CTCAE[c-]grader	Meget almindelig	Meget almindelig
Vægtstigning	Meget almindelig	Meget almindelig
Nervesystemet		
Svimmelhed	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Forhøjet lipase, alle CTCAE[c-]grader	Meget almindelig	Meget almindelig
Forstoppelse	Meget almindelig	Meget almindelig
Flatulens	Almindelig	Almindelig
Lever og galdeveje		
Forhøjet alanin-aminotransferase[a]		
Grad[c] 3 (>5-20 × ULN)	Almindelig	Almindelig
Alle CTCAE[c]-grader	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase[a]		
Alle CTCAE[c]-grader	Meget almindelig	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme		
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig

[a] Frekvens er baseret på nye eller forværrede laboratorieabnormiteter sammenlignet med *baseline*.
[b] Pancytopeni er defineret som hæmoglobinniveau <100 g/l, trombocyttælling <100 × 10^9/l og neutrofiltælling <1,5 × 10^9/l (eller lavt indhold af hvide blodlegemer i grad 2, hvis neutrofiltælling mangler) påvist i den samme laboratorieanalyse.
[c] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 3.0; grad 1 = let, grad 2 = moderat, grad 3 = svær, grad 4 = livstruende.
[d] Disse bivirkninger er diskuteret i teksten.
[e] Bivirkningen stammer fra erfaring efter markedsføring.

Efter seponering kan MF-patienter opleve tilbagevenden af myelofibrosesymptomer som for eksempel træthed, knoglesmerter, feber, pruritus, nattesved, symptomatisk splenomegali og vægttab. I kliniske studier med MF vendte den totale MF-symptomscore gradvis tilbage til *baseline*-værdien inden for 7 dage efter seponering (se pkt. 4.4).

Tabel 7 Hyppighedskategori for bivirkninger rapporteret i kliniske studier med GvHD

	Akut GvHD (REACH2)	**Akut GvHD (pædiatrisk gruppe)**	**Kronisk GvHD (REACH3)**	**Kronisk GvHD (pædiatrisk gruppe)**
Bivirkninger	**Hyppigheds-kategori**	**Hyppigheds-kategori**	**Hyppigheds-kategori**	**Hyppigheds-kategori**
Infektioner og parasitære sygdomme				
CMV-infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
CTCAE[3]-grad ≥3	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig	N/A[5]
Sepsis	Meget almindelig	Almindelig	-6	-6
CTCAE-grad ≥3[4]	Meget almindelig	Almindelig	-6	-6
Urinvejsinfektioner	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad ≥3	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
BK-virusinfektioner	-6	-6	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad ≥3	-6	-6	Ikke almindelig	N/A[5]
Blod og lymfesystem				
Trombocytopeni[1]	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad 4	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Anæmi[1]	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Neutropeni[1]	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 4	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni[1,2]	Meget almindelig	Meget almindelig	-6	-6
Metabolisme og ernæring				
Hyperkolesterolæmi[1]	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	Almindelig	N/A[5]	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad 4	Almindelig	N/A[5]	Ikke almindelig	Almindelig
Vægtøgning	-6	-6	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad ≥3	-6	-6	N/A[5]	Almindelig
Nervesystemet				
Hovedpine	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad ≥3	Ikke almindelig	N/A[5]	Almindelig	Almindelig
Vaskulære sygdomme				
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad ≥3	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig

	Akut GvHD (REACH2)	Akut GvHD (pædiatrisk gruppe)	Kronisk GvHD (REACH3)	Kronisk GvHD (pædiatrisk gruppe)
Bivirkninger	**Hyppigheds-kategori**	**Hyppigheds-kategori**	**Hyppigheds-kategori**	**Hyppigheds-kategori**
Mave-tarm-kanalen				
Forhøjet lipase[1]	-6	-6	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	-6	-6	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad 4	-6	-6	Ikke almindelig	Almindelig
Forhøjet amylase[1]	-6	-6	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	-6	-6	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad 4	-6	-6	Almindelig	N/A[5]
Kvalme	Meget almindelig	Almindelig	-6	-6
CTCAE-grad ≥3	Ikke almindelig	N/A[5]	-6	-6
Obstipation	-6	-6	Almindelig	Almindelig
CTCAE-grad ≥3	-6	-6	N/A[5]	N/A[5]
Lever og galdeveje				
Forhøjet alanin-aminotransferase[1]	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 4	Almindelig	N/A[5]	Ikke almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase[1]	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 4	N/A[5]	N/A[5]	Ikke almindelig	N/A[5]
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet[1]	-6	-6	Meget almindelig	Meget almindelig
CTCAE-grad 3	-6	-6	Almindelig	N/A[5]
CTCAE-grad 4	-6	-6	Almindelig	N/A[5]
Nyrer og urinveje				
Forhøjet kreatinin i blodet[1]	-6	-6	Meget almindelig	Almindelig
CTCAE-grad 3	-6	-6	Almindelig	N/A[5]
CTCAE-grad 4	-6	-6	N/A[5]	N/A[5]

[1] Frekvens er baseret på nye eller forværrede laboratorieabnormiteter sammenlignet med *baseline*.
[2] Pancytopeni er defineret som hæmoglobinniveau <100 g/l, trombocyttælling <100 × 10^9/l og neutrofiltælling <1,5 × 10^9/l (eller lavt leukocyttal af grad 2, hvis neutrofiltælling mangler) påvist i den samme laboratorieanalyse.
[3] CTCAE version 4.03.
[4] Sepsis af grad ≥3 inkluderer 20 (10%) hændelser af grad 5 i REACH2. Der var ingen hændelser af grad 5 i den samlede pædiatriske gruppe.
[5] Ikke relevant: ingen tilfælde rapporteret.
[6] "-": ikke en identificeret bivirkning i denne indikation

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Anæmi
I kliniske fase 3-studier i MF var mediantiden til første start på anæmi af CTCAE-grad 2 eller højere 1,5 måneder. Én patient (0,3%) måtte ophøre med behandlingen på grund af anæmi.

Hos patienter, der fik ruxolitinib, nåede middelfaldet i hæmoglobin et lavpunkt på ca. 10 g/liter under baseline efter 8 til 12 ugers behandling og steg derefter gradvis il en ny, stabil tilstand med ca. 5 g/liter under baseline. Dette mønster observeredes, uanset om patienterne havde modtaget transfusion under behandlingen.

I det randomiserede placebo-kontrollerede studie, COMFORT-I, fik 60,6% af de MF-patienter, der fik ruxolitinib, og 37,7% af dem, der fik placebo, erytrocyttransfusioner under randomiseret behandling. I COMFORT-II-studiet var anvendelsen af erytrocyttransfusioner 53,4% i ruxolitinib-armen og 41,1% i armen med bedste tilgængelige terapi.

I den randomiserede periode af de pivotale studier var anæmi mindre hyppig hos PV-patienter end hos MF-patienter (40,8% *versus* 82,4%). I PV-populationen blev CTCAE grad 3 og 4 rapporteret hos 2,7%, mens frekvensen var 42,56% for MF-patienter.

I fase 3-studierne hos patienter med akut (REACH2) og kronisk (REACH3) GvHD blev der rapporteret anæmi (uanset grad) hos henholdsvis 75,0% og 68,6% af patienterne og af CTCAE-grad 3 hos henholdsvis 47,7% og 14,8% af patienterne. Hos pædiatriske patienter med akut og kronisk GvHD blev der rapporteret anæmi (uanset grad) hos henholdsvis 70,8% og 49,1% af patienterne og af CTCAE-grad 3 hos henholdsvis 45,8% og 17,0% af patienterne.

Trombocytopeni
Hos MF-patienter i de kliniske fase 3-studier, som udviklede trombocytopeni grad 3 eller 4, var mediantiden til start ca. 8 uger. Trombocytopeni var generelt reversibel via dosisreduktion eller doseringsafbrydelse. Mediantiden til trombocyttallet igen var over 50 000/mm^3 var 14 dage. Under randomiseringsperioden blev trombocyttransfusioner givet til 4,7% af de patienter, som fik ruxolitinib, og til 4,0% af de patienter, som fik kontrolbehandlinger. Behandlingsophør på grund af trombocytopeni skete hos 0,7% af de patienter, der fik ruxolitinib, og hos 0,9% af de patienter, der fik kontrolbehandlinger. Patienter med trombocyttal på 100 000/mm^3 til 200 000/mm^3, før de startede med ruxolitinib, havde en højere frekvens af trombocytopeni grad 3 eller 4 end patienter med trombocyttal på >200 000/mm^3 (64,2% mod 38,5%).

I den randomiserede periode af de pivotale studier var andelen af patienter, som oplevede trombocytopeni, lavere for PV-patienter (16,8%) sammenlignet med MF-patienter (69,8%). Frekvensen af svær (dvs. CTCAE grad 3 og 4) trombocytopeni var lavere hos PV-patienter (2,7%) end hos MF-patienter (11,6%).

I fase 3-studiet hos patienter med akut GvHD (REACH2) blev der set trombocytopeni af grad 3 og 4 hos henholdsvis 31,1% og 47,7% af patienterne. I fase 3-studiet hos patienter med kronisk GvHD (REACH3) var forekomsten af trombocytopeni af grad 3 og 4 lavere (5,9% og 10,7%) end ved akut GvHD. Hyppigheden af trombocytopeni af grad 3 (14,6%) og 4 (22,4%) hos pædiatriske patienter med akut GvHD var lavere end i REACH2. Hos pædiatriske patienter med kronisk GvHD var forekomsten af trombocytopeni af grad 3 og 4 lavere (7,7% og 11,1%) end hos pædiatriske patienter med akut GvHD.

Neutropeni
Mediantiden til udvikling af neutropeni grad 3 eller 4 var 12 uger i de kliniske fase 3-studier med MF. Under randomiseringsperioden blev doseringspause eller dosisreduktion på grund af neutropeni rapporteret for 1,0% af patienterne, og 0,3% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af neutropeni.

I den randomiserede periode af fase 3 studiet for PV blev neutropeni rapporteret hos 1,6% af patienterne som modtog ruxolitinib sammenlignet med 7% i referencebehandlingen. Én patient i behandlingsarmen med ruxolitinib udviklede CTCAE grad 4 neutropeni. I en udvidet opfølgning af patienter behandlet med ruxolitinib rapporterede 2 patienter CTCAE grad 4 neutropeni.

I fase 3-studiet hos patienter med akut GvHD (REACH2) blev der set neutropeni af grad 3 og 4 hos henholdsvis 17,9% og 20,6% af patienterne. I fase 3-studiet hos patienter med kronisk GvHD (REACH3) var forekomsten af neutropeni af grad 3 og 4 lavere (9,5% og 6,7%) end ved akut GvHD. Hos pædiatriske patienter var hyppigheden af neutropeni af grad 3 og 4 henholdsvis 32,0% og 22,0% hos patienter med akut GvHD og henholdsvis 17,3% og 11,1% hos patienter med kronisk GvHD.

Blødning
I de pivotale kliniske fase 3-studier med MF rapporteredes blødningshændelser (inklusive intrakranielle og gastrointestinale, blå mærker og andre blødningshændelser) hos 32,6% af de ruxolitinib-eksponerede patienter og hos 23,2% af de patienter, der fik referencebehandlinger (placebo eller bedste tilgængelige behandling). Frekvensen af hændelser af grad 3 til 4 var omtrent den samme for patienter, der behandledes med ruxolitinib, som for patienter, der fik referencebehandlinger (4,7% mod 3,1%). De fleste af patienterne med blødningshændelser under behandlingen rapporterede blå mærker (65,3%). Blå mærker blev hyppigere rapporteret hos patienter, der tog ruxolitinib, end hos patienter, der fik referencebehandling (21,3% vs. 11,6%). Intrakraniel blødning blev rapporteret hos 1% af patienter, der har været eksponeret for ruxolitinib og hos 0,9% eksponeret for referencebehandlinger. Gastrointestinal blødning blev rapporteret hos 5,0% af patienter eksponeret for ruxolitinib og hos 3,1%, der har været eksponeret for referencebehandlinger. Andre blødningshændelser (inklusive hændelser såsom næseblod, post-procedural blødning og hæmaturia) blev rapporteret hos 13,3% af patienter behandlet med ruxolitinib og 10,3% behandlet med reference-behandlinger.

Under langtidsopfølgning af fase 3 kliniske studier med MF, steg den kumulative forekomst af blødningshændelser proportionelt med øget opfølgningstid. Blå mærker var den hyppigst rapporterede blødningshændelse (33,3%). Intrakranielle og gastrointestinale blødningshændelser blev rapporteret hos henholdsvis 1,3% og 10,1% af patienterne.

I den sammenlignende periode af fase 3-studierne med PV-patienter blev blødningshændelser (inklusive intrakranielle og gastrointestinale blødninger, blå mærker og andre blødningshændelser) rapporteret hos 16,8% af patienterne i ruxolitinib-armen, 15,3% af patienterne i armen med den bedste tilgængelige terapi i RESPONSE studiet og 12,0% af patienterne med den bedste tilgængelige terapi i RESPONSE 2-studiet. Blå mærker blev rapporteret hos 10,3% af patienterne i armen med ruxolitinib, 8,1% af patienterne i armen med bedste tilgængelige terapi i RESPONSEstudiet og 2,7% af patienterne i armen med bedste tilgængelige terapi i RESPONSE 2studiet. Der blev ikke rapporteret intrakranielle eller gastrointestinale blødningshændelser hos patienter, som fik ruxolitinib. En patient, som blev behandlet med ruxolitinib, oplevede en grad 3 blødningshændelse (post-procedural blødning). Der blev ikke rapporteret grad 4 blødningshændelser. Andre blødningshændelser (inklusive hændelser som næseblod, post-procedural blødning og gingival blødning) blev rapporteret hos 8,7% af patienterne i ruxolitinib-armen, 6,3% af patienterne i armen med bedste tilgængelige terapi i RESPONSE-studiet og 6,7% af patienterne i armen med bedste tilgængelige terapi i RESPONSE 2-studiet.

Under langtidsopfølgningen af fase 3 kliniske studier med PV, steg den kumulative forekomst af blødningshændelser proportionelt med øget opfølgningstid. Blå mærker var den hyppigst rapporterede blødningshændelse (17,4%). Intrakranielle og gastrointestinale blødningshændelser blev rapporteret hos henholdsvis 0,3% og 3,5% af patienterne.

I den sammenlignende periode af fase 3-studiet hos patienter med akut GvHD (REACH2), blev blødningshændelser rapporteret hos henholdsvis 25,0% af patienterne der fik ruxolitinib og hos 22,0% af patienterne der fik BAT. Undergrupperne af blødningshændelser var generelt ens mellem behandlingsarmene: blå mærker (5,9% af patienterne der fik ruxolitinib overfor 6,7% af patienterne i BAT-armen), gastrointestinale hændelser (9,2% overfor 6,7%) og andre blødningshændelser (13,2%

overfor 10,7%). Intrakranielle blødningshændelser rapporteret hos 0,7% af patienterne der fik BAT i REACH2-studiet. Andre blødningshændelser blev rapporteret hos 0,7% af patienterne i BAT-armen og hos ingen patienter i ruxolitinib-armen. Hos pædiatriske patienter var hyppigheden af blødningshændelser 23,5%. Hændelser, der blev rapporteret hos ≥5% af patienterne, var hæmoragisk cystitis og epistaksis (5,9% hver). Der blev ikke rapporteret nogen intrakranielle blødningshændelser hos pædiatriske patienter.

I den sammenlignende periode af fase 3-studiet hos patienter med kronisk GvHD (REACH3), blev blødningshændelser rapporteret hos henholdsvis 11,5% af patienterne der fik ruxolitinib og hos 14,6% af patienterne der fik BAT. Undergrupperne af blødningshændelser var generelt ens mellem behandlingsarmene: blå mærker (4,2% af patienterne der fik ruxolitinib overfor 2,5% af patienterne i BAT-armen), gastrointestinale hændelser (1,2% overfor 3,2%) og andre blødningshændelser (6,7% overfor 10,1%). Hos pædiatriske patienter var hyppigheden af blødningshændelser 9,1%. De rapporterede hændelser var epistaksis, hæmatokesi, hæmatom, blødning efter procedure og hudblødning (1,8% hver). Der blev ikke rapporteret intrakranielle blødninger hos patienter med kronisk GvHD.

Infektioner
I de pivotale kliniske fase 3-studier med MF rapporteredes urinvejsinfektioner af grad 3 eller 4 hos 1,0% af patienterne, herpes zoster hos 4,3% og tuberkulose hos 1,0%. Der blev rapporteret sepsis hos 3,0% af patienterne i kliniske fase 3-studier. En forlænget opfølgningsperiode for patienter behandlet med ruxolitinib viste ingen tegn på en stigning i sepsis-tilfælde over tid.

I den randomiserede periode af fase 3 studierne hos PV-patienter blev der rapporteret en (0,5%) CTCAE grad 3 og ingen grad 4 urinvejsinfektion. Hyppigheden af herpes zoster var sammenlignelig hos PV-patienter (4,3%) og hos MF-patienter (4,0%). Der var en rapport om CTCAE grad 3 post-herpetisk neuralgi blandt PV-patienter. Lungebetændelse blev rapporteret hos 0,5% af patienterne behandlet med ruxolitinib sammenlignet med 1,6% af patienterne i referencebehandlingerne. Ingen patienter i ruxolitinib-armen rapporterede sepsis eller tuberkulose.

Under langtidsopfølgning af fase 3 studier med PV, var urinvejsinfektioner (11,8%), herpes zoster (14,7%) og lungebetændelse (7,1%) hyppigt rapporterede infektioner. Sepsis blev rapporteret hos 0,6% af patienterne. Ingen patienter rapporterede tuberkulose i langtidsopfølgningen.

I den *sammenlignende periode* af fase 3-studiet hos patienter med akut GvHD (REACH2) blev urinvejsinfektioner rapporteret hos 9,9% (grad ≥3; 3,3%) af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 10,7% (grad ≥3; 6,0%) i BAT-armen. CMV-infektioner blev rapporteret hos 28,3% (grad ≥3; 9,3%) af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 24,0% (grad ≥3; 10,0%) i BAT-armen. Sepsis blev rapporteret hos 12,5% (grad ≥3; 11,1%) af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 8,7% (grad ≥3; 6,0%) i BAT-armen. BK-virusinfektion blev kun rapporteret i ruxolitinib-armen hos 3 patienter, heraf én hændelse af grad 3. I løbet af den *forlængede opfølgning* hos patienter behandlet med ruxolitinib blev der rapporteret urinvejsinfektioner hos 17,9% (grad ≥3; 6,5%) og CMV-infektioner hos 32,3% (grad ≥3; 11,4%) af patienterne. CMV-infektion med organinvolvering blev set hos meget få patienter; CMV-colitis, CMV-enteritis og gastrointestinal CMV-infektion af enhver grad blev rapporteret hos henholdsvis fire, to og én patient. Sepsishændelser, herunder septisk shock, af enhver grad blev rapporteret hos 25,4% (grad ≥3; 21,9%) af patienterne. Urinvejsinfektioner og sepsishændelser blev rapporteret med lavere hyppighed hos pædiatriske patienter med akut GvHD (9,8% hver) sammenlignet med voksne og unge patienter. CMV-infektioner blev rapporteret hos 31,4% af de pædiatriske patienter (grad 3; 5,9%)

I den *sammenlignende periode* af fase 3-studiet hos patienter med kronisk GvHD (REACH3), blev urinvejsinfektioner rapporteret hos 8,5% (grad ≥3; 1,2%) af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 6,3% (grad ≥3; 1,3%) i BAT-armen. BK-virusinfektion blev rapporteret hos 5,5% (grad ≥3; 0,6%) af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 1,3% i BAT-armen. CMV-infektioner blev rapporteret hos 9,1% (grad ≥3; 1,8%) af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 10,8% (grad ≥3; 1,9%) i BAT-armen. Sepsishændelser blev rapporteret hos 2,4% (grad ≥3; 2,4%) af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 6,3% (grad ≥3; 5,7%) i BAT-armen. I løbet af

den *forlængede opfølgning* hos patienter behandlet med ruxolitinib blev der rapporteret urinvejsinfektioner og BK-virusinfektioner hos henholdsvis 9,3% (grad ≥3; 1,3%) og 4,9% (grad ≥3; 0,4%) af patienterne. CMV-infektioner og sepsishændelser blev rapporteret hos henholdsvis 8,8% (grad ≥3; 1,3%) og 3,5% (grad ≥3; 3,5%) af patienterne. Hos pædiatriske patienter med kronisk GvHD blev der rapporteret urinvejsinfektioner hos 5,5% (grad 3; 1,8%) af patienterne, og der blev rapporteret BK-virusinfektioner hos 1,8% (ingen grad ≥3) af patienterne. CMV-infektioner forekom hos 7,3% (ingen grad ≥3) af patienterne.

Forhøjet lipase
I den randomiserede periode i RESPONSE-studiet var forværring af lipaseværdier højere i ruxolitinib-armen sammenlignet med kontrolarmen, hovedsageligt på grund af forskellene mellem grad 1 stigninger (18,2% vs 8,1%). Grad ≥2 stigninger var sammenlignelige mellem behandlingsarmene. Frekvenserne i RESPONSE 2 var sammenlignelige mellem ruxolitinib og kontrolarmen (10,8% vs 8%). Under langtidsopfølgning af fase 3 PV-studierne rapporterede 7,4% og 0,9% af patienterne grad 3 og grad 4 forhøjede lipaseværdier. Der blev ikke rapporteret samtidige tegn og symptomer på pancreatitis med forhøjede lipaseværdier hos disse patienter.

I fase 3 studierne med MF blev høje lipaseværdier rapporteret hos 18,7% og 19,3% af patienterne i ruxolitinib-armene sammenlignet med 16,6% og 14,0% i kontrolarmene i henholdsvis COMFORT-I og COMFORT-II studierne. Hos patienter med forhøjede lipaseværdier, blev der ikke rapporteret samtidige tegn og symptomer på pancreatitis.

I den *sammenlignende periode* af fase 3-studiet hos patienter med akut GvHD (REACH2), blev der rapporteret om nye eller forværrede lipaseværdier hos 19,7% af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 12,5% i BAT-armen; de tilsvarende stigninger af grad 3 (3,1% vs. 5,1%) og grad 4 (0% vs. 0,8%) var tilsvarende. I løbet af den *forlængede opfølgning* hos patienter behandlet med ruxolitinib blev der rapporteret om forhøjede lipaseværdier hos 32,2% af patienterne; grad 3 og 4 blev rapporteret hos henholdsvis 8,7% og 2,2% af patienterne. Forhøjet lipase blev rapporteret hos 20,4% af de pædiatriske patienter (grad 3 og 4: henholdsvis 8,5% og 4,1%).

I den *sammenlignende periode* af fase 3-studiet hos patienter med kronisk GvHD (REACH3), blev der rapporteret om nye eller forværrede lipaseværdier hos 32,1% af patienterne i ruxolitinib-armen sammenlignet med 23,5% i BAT-armen; de tilsvarende stigninger af grad 3 (10,6% vs. 6,2%) og grad 4 (0,6% vs. 0%) var tilsvarende. I løbet af den *forlængede opfølgning* hos patienter behandlet med ruxolitinib, blev der rapporteret om forhøjede lipaseværdier hos 35,9% af patienterne; grad 3 og 4 blev set hos henholdsvis 9,5% og 0,4% af patienterne. Forhøjet lipase blev rapporteret med lavere hyppighed (20,4%; grad 3 og 4: henholdsvis 3,8% og 1,9%) hos pædiatriske patienter.

Stigning i systolisk blodtryk
I de fase 3 pivotale kliniske studier med MF blev der ved mindst et af besøgene registreret en stigning i systolisk blodtryk på 20 mmHg eller mere fra baseline hos 31,5% af patienter sammenlignet med 19,5% af de kontrolbehandlede patienter. I COMFORT-I (MF-patienter) var den gennemsnitlige stigning i systolisk blodtryk 0 til 2 mmHg fra baseline for ruxolitinib versus et fald på 2 til 5 mmHg i placebo-armen. I COMFORT-II viste de gennemsnitlige værdier lille forskel mellem ruxolitinib-behandlede og kontrolbehandlede MF-patienter.

I randomiseringsperioden i det pivotale studie med PV-patienter steg det gennemsnitlige systoliske blodtryk med 0,65 mmHg i ruxolitinib-armen mod et fald på 2 mmHg i BAT-armen.

Særlige populationer

Pædiatriske patienter
I alt 106 patienter i alderen 2 til <18 år med GvHD indgik i en sikkerhedsanalyse: 51 patienter (45 patienter i REACH4 og 6 patienter i REACH2) i studier af akut GvHD og 55 patienter (45 patienter i REACH5 og 10 patienter i REACH3) i studier af kronisk GvHD. Den sikkerhedsprofil, der ses hos pædiatriske patienter, som fik behandling med ruxolitinib, er tilsvarende den, der ses hos voksne patienter.

Ældre
I alt blev 29 patienter i REACH2-studiet og 25 patienter i REACH3 i alderen >65 år og behandlet med ruxolitinib, analyseret mht. sikkerhed. Samlet set blev ingen nye sikkerhedsproblemer identificeret og sikkerhedsprofilen hos patienter >65 år er generelt i overensstemmelse med den hos patienter i alderen 18 til 65 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt modgift mod overdosering af ruxolitinib. Enkeltdoser på op til 200 mg er givet med acceptabel akut tolerabilitet. Gentagne højere doser end de anbefalede medfører øget myelosuppression, herunder leukopeni, anæmi og trombocytopeni. Der skal gives passende understøttende behandling.

Hæmodialyse forventes ikke at fremskynde elimineringen af ruxolitinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EJ01

Virkningsmekanisme

Ruxolitinib er en selektiv hæmmer af de Janus-associerede kinaser (JAK's) JAK1 og JAK2 (IC50-værdier på 3,3 nM og 2,8 nM for henholdsvis JAK1- og JAK2-enzymer). Disse enzymer formidler signaleringen af flere cytokiner og vækstfaktorer, som er vigtige for hæmatopoese og immunfunktion.

MF og PV er myeloproliferative neoplasier, som man ved er forbundet med dysreguleret JAK1- og JAK2-signalering. Årsagerne til dysreguleringen menes at omfatte høje niveauer af cirkulerende cytokiner, som aktiverer JAK-STAT-signalvejen, gain of function-mutationer, som for eksempel JAK2V617F, og undertrykkelse af negative reguleringsmekanismer. MF-patienter udviser dysreguleret JAK-signalering uanset JAK2V617F-mutationsstatus. Aktiverede mutationer i JAK2 (V617F eller exon 12) er fundet hos >95% af PV-patienter.

Ruxolitinib hæmmer JAK-STAT-signalering og celleproliferation i cytokinafhængige cellemodeller af hæmatologiske maligniteter samt i Ba/F3-celler, som er gjort cytokinuafhængige ved at udtrykke det JAK2V617F-muterede protein, med IC50 fra 80 til 320 nM.

JAK-STAT-signaleringsvejen spiller en rolle i regulering af udviklingen, proliferationen og aktiveringen af adskillige immuncelletyper, der er vigtige for GvHD-patogenesen.

Farmakodynamisk virkning

Ruxolitinib hæmmer cytokininduceret STAT3-fosforylering i fuldblod fra sunde forsøgspersoner, MF-patienter og PV-patienter. Ruxolitinib medførte 2 timer efter doseringen en maksimal hæmning af STAT3-fosforylering, som 8 timer senere igen var tæt på baseline hos både sunde forsøgspersoner og MF-patienter, hvilket tyder på, at der ikke sker nogen akkumulering, hverken af uomdannet lægemiddel eller aktive metabolitter.

Baseline-forhøjelser af inflammatoriske markører forbundet med konstitutionelle symptomer som for eksempel TNFα, IL-6 og CRP hos forsøgspersoner med MF faldt efter behandling med ruxolitinib. MF-patienter blev ikke refraktære med hensyn til de farmakodynamiske virkninger efter længere tids behandling med ruxolitinib. Tilsvarende havde patienter med PV forhøjede inflammatoriske markører ved *baseline*, og disse markører faldt efter behandling med ruxolitinib.

I en grundig QT-undersøgelse med sunde forsøgspersoner var der ingen tegn på en QT/QTc-forlængende effekt af ruxolitinib ved enkeltdoser op til en supraterapeutisk dosis på 200 mg, hvilket tyder på, at ruxolitinib ikke har nogen effekt på kardiel repolarisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Myelofibrose
To randomiserede fase 3-undersøgelser (COMFORT-I og COMFORT-II) blev gennemført med patienter med MF (primær MF, MF efter polycythæmia vera eller MF efter essentiel trombocytose). I begge studier havde patienterne palpabel splenomegali mindst 5 cm under costalranden og i risikokategorierne intermediær-2 eller højrisiko, baseret på International Working Group (IWG) Consensus Criteria. Startdosis for ruxolitinib var baseret på trombocyttal. Patienter med trombocyttal på ≤100 000/mm^3 var ikke kvalificerede til inklusion i COMFORT-studierne, men 69 patienter blev inkluderet i EXPAND-studiet, et fase 1b, åbent, dosis-afklarende-studie hos patienter med MF (primær MF, efter-polycythæmia vera MF eller efter essentiel trombocytose MF) og *baseline* thrombocyttal på ≥50 000 og <100 000/mm^3.

COMFORT-I var en dobbeltblind, randomiseret, placebo-kontrolleret undersøgelse med 309 patienter, som var refraktære over for eller ikke kandidater til tilgængelig terapi. Det primære effektendepunkt var andelen af forsøgspersoner, der opnåede en reduktion i miltvolumen på ≥35% i forhold til baseline ved uge 24, målt med Magnetic Resonance Imaging (MRI) eller Computed Tomography (CT).

De sekundære endepunkter omfattede varigheden af en vedligeholdt reduktion i miltvolumen på ≥35% i forhold til baseline, andelen af patienter med ≥50% reduktion af den samlede symptomscore, ændringer i den samlede symptomscore fra baseline til uge 24, målt efter den modificerede MF Symptom Assessment Form (MFSAF)-dagbog, v2.0, samt den samlede overlevelse.

COMFORT-II var en åben, randomiseret undersøgelse med 219 patienter. Patienterne randomiseredes i forholdet 2:1 til ruxolitinib og bedste tilgængelige terapi. I den bedst tilgængelige terapi-arm fik 47% af patienterne hydroxycarbamid og 16% glukokortikoider. Det primære effektendepunkt var andelen af patienter, der opnåede en ≥35% reduktion i miltvolumen ved uge 48, målt med MRI eller CT.

Sekundære endepunkter inkluderede andelen af patienter, der opnåede en reduktion i miltvolumen fra baseline til uge 24, og varigheden af bevarelsen af en reduktion i miltvolumen på ≥35% i forhold til baseline.

I COMFORT-I og COMFORT-II var de demografiske og sygdomsmæssige karakteristika for patienterne i de to behandlingsarme sammenlignelige.

Tabel 8 Procentdel af patienter med en reduktion i miltvolumen på ≥35% i forhold til baseline ved uge 24 i COMFORT-I og ved uge 48 i COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Bedste tilgængelige behandling (N=72)
Tidspunkter	Uge 24		Uge 48	
Antal (%) forsøgspersoner med en reduktion i miltvolumen på ≥35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% konfidensintervaller	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-værdi	<0,0001		<0,0001	

En signifikant højere procentdel af patienterne i ruxolitinib-gruppen opnåede en reduktion i miltvolumen på ≥ 35% (tabel 8) i forhold til baseline uanset tilstedeværelse eller fravær af JAK2V617F-mutationen (tabel 9) eller sygdomsundertype (primær MF, MF efter polycythæmia vera, MF efter essentiel trombocytose).

Tabel 9 Procentdel af patienter med ≥35% reduktion fra baseline i miltvolumen ved JAK mutationsstatus (sikkerhed)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Bedst tilgængelige behandling	
JAK mutationsstatus	Positiv (N=113) n (%)	Negativ (N=40) n (%)	Positiv (N=121) n (%)	Negativ (N=27) n (%)	Positiv (N=110) n (%)	Negativ (N=35) n (%)	Positiv (N=49) n (%)	Negativ (N=20) n (%)
Antal (%) personer med miltvolumen reduceret med ≥35%	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tidspunkt	Efter 24 uger				Efter 48 uger			

Sandsynligheden for at bevare milt-respons (≥35% reduktion) på ruxolitinib i mindst 24 uger var 89% i COMFORT-I og 87% i COMFORT-II. 52% bevarede milt-respons i mindst 48 uger i COMFORT-II.

I COMFORT-I opnåede 45,9% af patienterne i ruxolitinib-gruppen en forbedring på ≥50% i forhold til baseline i den samlede symptomscore i uge 24 (målt ved MFSAF-dagbog v2.0) sammenlignet med 5,3% af patienterne i placebogruppen (p<0,0001 med anvendelse af chi^2-test). Ved uge 24 var den gennemsnitlige ændring i den almene helbredstilstand +12,3 for ruxolitinib og -3,4 for placebo (p>0,0001) målt ved EORTC QLQ-C30.

Efter en median opfølgningsperiode på 34,3 måneder i COMFORT-I var dødeligheden hos patienter randomiseret til ruxolitinib 27,1% mod 35,1% hos patienter, der var randomiseret til placebo: HR 0,687; 95% KI 0,459; 1,029; p=0,0668.

Efter en median opfølgningsperiode på 61,7 måneder i COMFORT-I var dødeligheden hos patienter randomiseret til ruxolitinib 44,5% (69 ud af 155 patienter) mod 53,2% (82 ud af 154 patienter) hos patienter, der var randomiseret til placebo. Der var en 31% reduktion i risikoen for dødsfald i ruxolitinib-armen sammenlignet med placebo-armen (HR 0,69; 95% KI 0,50; 0,96; p = 0,025).

Efter en median opfølgningsperiode på 34,7 måneder i COMFORT-II var dødeligheden hos patienter,

der var randomiseret til ruxolitinib, 19,9% mod 30,1% hos patienter, der var randomiseret til bedst tilgængelig terapi (BAT): HR 0,48; 95% KI 0,28; 0,85; p=0,009. I begge studier tilskrives den lavere dødelighed i ruxolitinib-armen hovedsagelig resultaterne fra undergrupperne post-polycythæmia vera og post-essentiel trombocytose.

Efter en median opfølgningsperiode på 55,9 måneder i COMFORT II var dødeligheden hos patienter, der var randomiseret til ruxolitinib, 40,4% (59 ud af 146 patienter) mod 47,9% (35 ud af 73 patienter) hos patienter, der var randomiseret til bedste tilgængelige behandling (BAT). Der var en 33% reduktion i risikoen for dødsfald i ruxolitinib-armen sammenlignet med BAT-armen (HR 0,67; 95% KI 0,44; 1,02; p = 0,062).

Polycythæmia vera
Et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret fase 3-studie (RESPONSE) er gennemført med 222 patienter med PV, som var refraktære over for eller ikke tålte hydroxycarbamid, defineret ved Europæisk Leukæmi Nets (ELN) internationale arbejdsgruppes publicerede kriterier. 110 patienter blev randomiseret til ruxolitinib-armen og 112 patienter til BAT-armen. Initialdosis af ruxolitinib var 10 mg to gange dagligt. Dosis blev herefter justeret individuelt hos patienterne baseret på tolerabilitet og effekt med en maksimal dosis på 25 mg to gange dagligt. BAT blev bestemt af investigatoren fra patient til patient og inkluderede hydroxycarbamid (59,5%), interferon/pegyleret interferon (11,7%), anagrelid (7,2%), pipobroman (1,8%) og observation (15,3%).

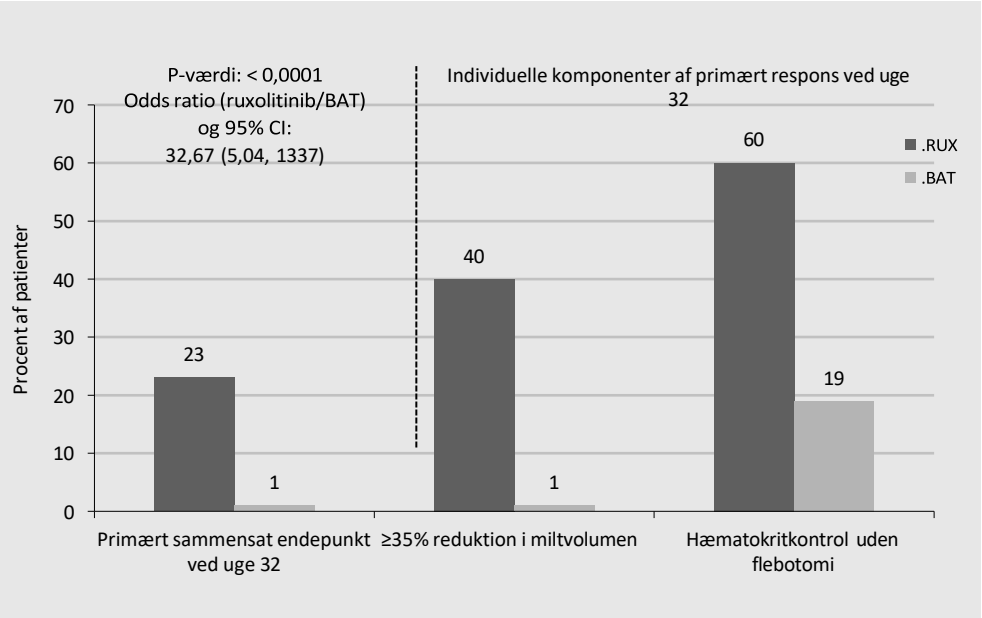
Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var sammenlignelige mellem de to behandlingsarme. Gennemsnitsalderen var 60 år (fra 33 til 90 år). Patienter i ruxolitinib-armen havde i gennemsnit haft PV-diagnosen i 8,2 år og havde tidligere været behandlet med hydroxycarbamid i gennemsnitligt 3 år. De fleste patienter havde fået mindst to flebotomier i de sidste 24 uger inden screening. Sammenlignende data vedrørende langtidsoverlevelse og hyppigheden af sygdomskomplikationer mangler.

Det primære sammensatte endepunkt var andelen af patienter, der opnåede både fravær af indikation for flebotomi (HCT-kontrol) og ≥35% reduktion i miltvolumen fra baseline ved uge 32. Fravær af indikation for flebotomi blev defineret som bekræftet HCT på >45%, dvs. mindst 3 procentpoint højere end HCT ved baseline eller en bekræftet HCT på >48% alt efter, hvilken der var lavest. De vigtigste sekundære endepunkter inkluderede andelen af patienter, som opnåede det primære endepunkt og forblev progressionsfri ved uge 48, såvel som andelen af patienter, der opnåede fuldstændig hæmatologisk remission ved uge 32.

Studiet opnåede det primære endepunkt, og en højere andel af patienter i ruxolitinib -gruppen opnåede det primære sammensatte endepunkt og hver af dets individuelle komponenter. Signifikant flere patienter behandlet med ruxolitinib (23%) opnåede primært respons (p<0,0001) sammenlignet med BAT (0,9%). Hæmatokritkontrol blev opnået hos 60% af patienterne i ruxolitinib -armen sammenlignet med 18,8% af patienterne i BAT-armen. En ≥35% reduktion i miltvolumen blev opnået af 40% af patienterne i ruxolitinib -armen sammenlignet med 0,9% i BAT-armen (figur 1).

De 2 vigtigste sekundære endepunkter blev også nået. Andelen af patienter, som opnåede fuldstændig hæmatologisk remission, var 23,6% i ruxolitinib-armen sammenlignet med 8,0% i BAT-armen (p=0,0013). 20% af patienterne behandlet med ruxolitinib og 0,9% af patienterne behandlet med BAT opnåede et varigt primært respons ved uge 48 (p<0,0001).

Figur 1 Patienter, som opnåede det primære endepunkt og komponenter af det primære endepunkt ved uge 32



Symptombyrden blev vurderet ved brug af en elektronisk patientdagbog med MPN-SAF samlet symptomscore (TSS), som bestod af 14 spørgsmål. Ved uge 32 opnåede 49% og 64% af patienterne behandlet med ruxolitinib en ≥50% reduktion i henholdsvis TSS-14 og TSS-5, sammenlignet med kun 5% og 11% af patienterne behandlet med BAT.

Opfattelsen af behandlingsfordele blev målt ved *Patient Global Impression of Change* (PGIC) spørgeskema. 66% af patienterne behandlet med ruxolitinib rapporterede en forbedring allerede fire uger efter behandlingsstart sammenlignet med 19% af patienterne behandlet med BAT. Forbedringer i opfattelsen af behandlingsfordele ved uge 32 var også højere hos patienter behandlet med ruxolitinib (78% mod 33%).

Supplerende analyser fra RESPONSE-studiet for at vurdere responsvarigheden blev for ruxolitinib-armen kun udført ved uge 80 og uge 256 efter randomisering. Ud af de 25 patienter, der havde opnået primært respons ved uge 32, havde 3 patienter progredieret ved uge 80 og 6 patienter ved uge 256. Sandsynligheden for at have opretholdt et respons fra uge 32 og op til uge 80 og uge 256 var henholdsvis 92% og 74% (se tabel 10).

Tabel 10 Varighed af primært respons i RESPONSE-studiet

	Uge 32	Uge 80	Uge 256
Primært respons opnået ved uge 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Patienter som opretholdt primært respons	n/a	22/25	19/25
Sandsynlighed for opretholdelse af primært respons	n/a	92%	74%
* I henhold til det sammensatte endepunktskriterie for primært respons: fravær af indikation for flebotomi (HCT kontrol) og en ≥35% reduktion i miltvolumen fra *baseline*. n/a: ikke relevant			

Et andet randomiseret, åbent, aktiv-kontrolleret fase 3b-studie (RESPONSE 2) blev udført hos 149 PV-patienter, som var resistente eller intolerante overfor hydroxycarbamid, men som ikke havde palpabel splenomegali. Det primære endepunkt, defineret som andelen af patienter, der opnåede HCT-kontrol (fravær af indikation for flebotomi) ved uge 28, blev nået (62,2% i ruxolitinib-armen *versus* 18,7% i BAT-armen). Det vigtigste sekundære endepunkt, defineret som andelen af patienter, der opnåede komplet hæmatologisk remission ved uge 28, blev også nået (23,0% i ruxolitinib-armen *versus* 5,3% i BAT-armen).

Graft-versus-host -sygdom (GvHD)
Ruxolitinib er blevet undersøgt i to randomiserede, åbne, fase 3-multicenterstudier hos patienter i alderen 12 år og derover med akut GvHD (REACH2) og kronisk GvHD (REACH3) efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (alloSCT) og utilstrækkeligt respons på kortikosteroider og/eller andre systemiske behandlinger. Startdosen af ruxolitinib var 10 mg to gange dagligt.

Akut graft-versus-host-sygdom
I REACH2 blev 309 patienter med kortikosteroid-refraktær, akut GvHD af grad II til IV randomiseret i forholdet 1:1 til ruxolitinib eller BAT. Patienterne blev stratificeret efter sværhedsgraden af akut GvHD på tidspunktet for randomisering. Kortikosteroid-refraktæritet var defineret som progression efter mindst 3 dage, manglende opnåelse af respons efter 7 dage eller mislykket kortikosteroidnedtrapning.

BAT blev valgt af investigatoren på individuel basis og omfattede anti-thymocytglobulin (ATG), ekstrakorporal fotoferese (ECP), mesenkymale stromale celler (MSC), lavdosis-methotrexat (MTX), mycophenolatmofetil (MMF), mTOR-hæmmere (everolimus eller sirolimus), etanercept eller infliximab.

Udover ruxolitinib eller BAT kunne patienterne have fået understøttende standardbehandling i forbindelse med allogen stamcelletransplantation, herunder antiinfektiva og transfusionsstøtte. Ruxolitinib blev tilføjet til fortsat brug af kortikosteroider og/eller calcineurinhæmmere (CNI'er), såsom ciclosporin eller tacrolimus, og/eller topikal- eller inhalationsbehandling med kortikosteroider i henhold til gældende retningslinjer.

Patienter, der havde fået én tidligere systemisk behandling ud over kortikosteroider og CNI for akut GvHD, var egnede til at deltage i studiet. Fortsat brug af tidligere systemiske lægemidler for akut GvHD ud over kortikosteroider og CNI var kun tilladt, hvis de blev anvendt til profylakse af akut GvHD (dvs. blev opstartet før diagnosticering af akut GvHD) i henhold til almindelig medicinsk praksis.

Patienter, der fik BAT, kunne overgå til ruxolitinib efter dag 28, hvis de opfyldte følgende kriterier:
- Manglende opnåelse af det definerede primære endepunkt for respons (komplet respons [CR] eller delvist respons [PR]) på dag 28, ELLER
- Tab af respons derefter og opfyldelse af kriterierne for progression, blandet respons eller intet respons, med deraf følgende behov for ny, yderligere systemisk immunundertrykkende behandling for akut GvHD, OG
- Fravær af tegn/symptomer på kronisk GvHD.

Nedtrapning af ruxolitinib var tilladt efter dag 56-besøget hos patienter med behandlingsrespons.

Demografi- og sygdomskarakteristika ved *baseline* var afbalancerede mellem de to behandlingsarme. Gennemsnitsalderen var 54 år (interval: 12 til 73 år). Studiet omfattede 2,9% unge, 59,2% mænd og 68,9% hvide patienter. Størstedelen af de inkluderede patienter havde underliggende malign sygdom.

Sværhedsgraden af akut GvHD i ruxolitinib- og BAT-armene var grad II hos henholdsvis 34% og 34%, grad III hos henholdsvis 46% og 47% og grad IV hos henholdsvis 20% og 19%.

Årsagerne til patienternes utilstrækkelige respons på kortikosteroider i ruxolitinib- og BAT-armene var i) manglende opnåelse af respons efter 7 dages kortikosteroidbehandling (hhv. 46,8% og 40,6%), ii) mislykket kortikosteroidnedtrapning (hhv. 30,5% og 31,6%) eller iii) sygdomsprogression efter 3 dages behandling (hhv. 22,7% og 27,7%).

Blandt alle patienter var de hyppigst involverede organer i akut GvHD hud (54,0%) og nedre mave-tarm-kanal (68,3%). Der var flere patienter i ruxolitinib-armen, der havde akut GvHD med påvirkning af hud (60,4%) og lever (23,4%) end i BAT-armen (hud:47,7%, lever: 16,1%).

Den hyppigste tidligere anvendte systemiske behandling for akut GvHD var kortikosteroider+CNI'er (49,4% i ruxolitinib-armen og 49,0% i BAT-armen).

Det primære endepunkt var den samlede responsrate (ORR) på dag 28, defineret som andelen af patienter i hver arm med komplet respons (CR) eller delvist respons (PR) uden behov for yderligere systemiske behandlinger for tidligere progression, blandet respons eller manglende respons, baseret på investigators bedømmelse i henhold til kriterierne fra Harris et al. (2016).

Det vigtigste sekundære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede CR eller PR på dag 28 og bibeholdt CR eller PR til dag 56.

Det primære mål blev nået i REACH2. ORR på behandlingsdag 28 var højere i ruxolitinib-armen (62,3%) end i BAT-armen (39,4%). Der var en statistisk signifikant forskel mellem behandlingsarmene (p<0,0001 ved stratificeret Cochrane-Mantel-Haenszel-test, tosidet, OR: 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

Der var også en højere andel af patienter med komplet respons i ruxolitinib-armen (34,4%) end i BAT-armen (19,4%).

ORR på dag 28 var 76% for GvHD af grad II, 56% for GvHD af grad III og 53% for GvHD af grad IV i ruxolitinib-armen og 51% for GvHD af grad II, 38% for GvHD af grad III og 23% for GvHD af grad IV i BAT-armen.

Blandt patienterne uden respons på dag 28 i ruxolitinib- og BAT-armene havde henholdsvis 2,6% og 8,4% sygdomsprogression.

De overordnede resultater er anført i tabel 11.

Tabel 11 Samlet responsrate på dag 28 i REACH2

	Ruxolitinib N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Samlet respons	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65;4,22)			
p-værdi(2-sidet)	p <0,0001			
Komplet respons	53 (34,4)		30 (19,4)	
Delvist respons	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studiets vigtigste sekundære endepunkt blev nået, baseret på den primære dataanalyse. Varigt ORR på dag 56 var 39,6% (95% CI: 31,8; 47,8) i ruxolitinib-armen og 21,9% (95% CI: 15,7; 29,3) i BAT-armen. Der var en statistisk signifikant forskel mellem de to behandlingsarme (OR: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Andelen af patienter med CR var 26,6% i ruxolitinib-armen versus 16,1% i BAT-armen. Samlet set overgik 49 patienter (31,6%), der oprindeligt var randomiseret til BAT-armen, til ruxolitinib-armen.

Kronisk graft-versus-host-sygdom
I REACH3 blev 329 patienter med moderat eller svær kortikosteroid-refraktær, kronisk GvHD randomiseret i forholdet 1:1 til ruxolitinib eller BAT. Patienterne blev stratificeret efter sværhedsgraden af kronisk GvHD på tidspunktet for randomisering. Kortikosteroid-refraktæritet blev bestemt, når patienterne havde manglende respons eller sygdomsprogression efter 7 dage eller vedvarende sygdom i 4 uger eller 2 gange mislykket nedtrapning af kortikosteroid.

BAT blev valgt af investigatoren på individuel basis og omfattede ekstrakorporal fotoferese (ECP), lavdosis-methotrexat (MTX), mycophenolatmofetil (MMF), mTOR-hæmmere (everolimus eller sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib eller ibrutinib.

Udover ruxolitinib eller BAT kunne patienterne have fået understøttende standardbehandling i forbindelse med allogen stamcelletransplantation, herunder antiinfektiva og transfusionsstøtte. Fortsat brug af kortikosteroider og CNI'er, såsom ciclosporin eller tacrolimus, og topikal- eller inhalationsbehandling med kortikosteroider, var tilladt i henhold til gældende retningslinjer.

Patienter, der havde fået én tidligere systemisk behandling ud over kortikosteroider og/eller CNI for kronisk GvHD, var egnede til at deltage i studiet. Fortsat brug af tidligere systemiske lægemidler for kronisk GvHD ud over kortikosteroider og CNI var kun tilladt, hvis de blev anvendt til profylakse af kronisk GvHD (dvs. blev opstartet før diagnosticering af kronisk GvHD) i henhold til almindelig medicinsk praksis.

Patienter, der fik BAT, kunne overgå til ruxolitinib på dag 169 og derefter på grund af sygdomsprogression, blandet respons eller uændret respons, på grund af BAT-toksicitet eller på grund af genopblussen af kronisk GvHD.

Virkningen hos patienter, der overgår fra aktiv akut GvHD til kronisk GvHD uden nedtrapning af kortikosteroider og systemisk behandling, er ukendt. Virkningen ved akut eller kronisk GvHD efter donor-lymfocyt-infusion (DLI) og hos patienter, som ikke tålte steroidbehandling, er ukendt.

Nedtrapning af ruxolitinib var tilladt efter dag 169-besøget.

Demografi- og sygdomskarakteristika ved *baseline* var afbalancerede mellem de to behandlingsarme. Gennemsnitsalderen var 49 år (interval: 12 til 76 år). Studiet omfattede 3,6% unge, 61,1% mænd og 75,4% hvide patienter. Størstedelen af de inkluderede patienter havde underliggende malign sygdom.

Sværhedsgraden ved diagnosticering af kortikosteroid-refraktær kronisk GvHD var afbalanceret mellem de to behandlingsarme, med 41% og 45% moderat og 59% og 55% svær i henholdsvis ruxolitinib- og BAT-armene.

Patienternes utilstrækkelige respons på kortikosteroider i ruxolitinib- og BAT-armene var kendetegnet ved i) manglende respons eller vedvarende sygdom efter kortikosteroidbehandling i mindst 7 dage ved 1 mg/kg/dag prednisonækvivalenter (hhv. 37,6% og 44,5%), ii) vedvarende sygdom efter 4 uger ved 0,5 mg/kg/dag (35,2% og 25,6) eller iii) kortikosteroidafhængighed (hhv. 27,3% og 29,9%).

Blandt alle patienter havde 73% og 45% hud-og lungeinvolvering i ruxolitinib-armen sammenlignet med 69% og 41% i BAT-armen.
Den hyppigste tidligere anvendte systemiske behandling for kronisk GvHD var kortikosteroider alene (43% i ruxolitinib-armen og 49% i BAT-armen) og kortikosteroider+CNI'er (41% af patienterne i ruxolitinib-armen og 42% i BAT-armen).

Det primære endepunkt var ORR på dag 169, defineret som andelen af patienter i hver arm med CR eller PR uden behov for yderligere systemiske behandlinger for en tidligere progression, blandet respons eller manglende respons, baseret på investigators bedømmelse i henhold til kriterierne fra National Institutes of Health (NIH).

De vigtigste sekundære endepunkter var svigt-fri overlevelse (FFS), et sammensat tid-til-hændelse-

endepunkt, omfattende den tidligste af følgende hændelser: i) tilbagefald eller tilbagefald af underliggende sygdom eller død pga. underliggende sygdom, ii) død uden tilbagefald eller iii) tilføjelse eller opstart af en anden systemisk behandling for kronisk GvHD.

Det primære mål blev nået i REACH3. På tidspunktet for den primære analyse (skæringsdato for data: 08. maj 2020) var ORR ved uge 24 højere i ruxolitinib-armen (49,7%) end i BAT-armen (25,6%). Der var en statistisk signifikant forskel mellem behandlingsarmene (p<0,0001 ved stratificeret Cochrane-Mantel-Haenszel-test, tosidet, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Resultaterne er anført i tabel 12.

Blandt patienterne uden respons på dag 169 i ruxolitinib- og BAT-armene havde henholdsvis 2,4% og 12,8% sygdomsprogression.

Tabel 12 Samlet responsrate på dag 169 i REACH3

	Ruxolitinib N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Samlet respons	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-værdi (2-sidet)	p<0,0001			
Komplet respons	11 (6,7)		5 (3,0)	
Delvist respons	71 (43,0)		37 (22,6)	

Hvad angik det sekundære endepunkt FFS, var der statistisk signifikant 63% reduceret risiko i hhv. ruxolitinib-armen versus BAT-armen (HR: 0,370; 95% CI: 0,268; 0,510, p<0,0001). Ved 6-måneder var størstedelen af FFS-hændelser ”tilsætning eller initiering af en anden systemisk behandling for cGvHD” (sandsynligheden for denne hændelse var blandt de randomiserede patienter hhv. 13,4% vs 48,5% for ruxolitinib-armen og BAT-armen). Resultatet for ”tilbagefald af underliggende sygdom” og mortalitet uden recidiv (NRM) var 2,46% vs 2.57% og 9,19% vs 4,46%, i hhv. Ruxolitinib-armen og BAT-armen. Der blev ikke observeret nogen forskel på kumuleret incidens mellem behandlingsarmene, når fokus kun var på NRM.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende ruxolitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af MF og PV. Hos pædiatriske GvHD-patienter over 2 år er ruxolitinibs sikkerhed og virkning understøttet af evidens fra de randomiserede fase 3-studier REACH2 og REACH3 og fra de åbne, enkeltarmede fase 2-studier REACH4 og REACH5 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse). Designet med en enkelt arm isolerer ikke ruxolitinibs bidrag til den samlede effekt.

Akut graft versus host-sygdom
I REACH4 blev 45 pædiatriske patienter med akut GvHD af grad II til IV behandlet med ruxolitinib og kortikosteroider +/- CNI’er med henblik på at vurdere ruxolitinibs sikkerhed, virkning og farmakokinetik. Patienterne blev inddelt i 4 grupper baseret på alder (Gruppe 1 [≥12 år til <18 år, N=18], Gruppe 2 [≥6 år til <12 år, N=12], Gruppe 3 [≥2 år til <6 år, N=15] og Gruppe 4 [≥28 dage til <2 år, N=0]). De testede doser var 10 mg to gange dagligt for gruppe 1, 5 mg to gange dagligt for gruppe 2 og 4 mg/m^2 to gange dagligt for gruppe 3. Patienterne blev behandlet i 24 uger eller indtil seponering. Ruxolitinib blev administreret enten som en 5 mg tablet eller en kapsel/oral opløsning til pædiatriske patienter <12 år.

Patienterne blev inkluderet med enten steroid-refraktær eller behandlingsnaiv sygdomsstatus. Patienterne blev anset for at være steroid-refraktære i henhold til hospitalets kriterier eller efter lægens beslutning, hvis hospitalet ikke havde nogen kriterier, og de måtte have fået højst én yderligere tidligere systemisk behandling for akut GvHD udover kortikosteroider. Patienterne blev anset for at være behandlingsnaive, hvis de ikke tidligere havde fået systemisk behandling for akut GvHD (bortset fra maksimalt 72 timers tidligere systemisk kortikosteroidbehandling med methylprednisolon eller

tilsvarende efter debut af akut GvHD). Patienterne blev udover ruxolitinib behandlet med systemiske kortikosteroider og/eller CNI (ciclosporin eller tacrolimus), og behandling med topikale kortikosteroider var også tilladt ifølge hospitalets retningslinjer. I REACH4 fik 40 patienter (88,9%) samtidige CNI'er. Patienterne måtte også have fået understøttende standardbehandling i forbindelse med allogen stamcelletransplantation, herunder antiinfektiva og transfusionsstøtte. Ruxolitinib skulle seponeres ved manglende respons på behandlingen mod akut GvHD på dag 28.

Nedtrapning af ruxolitinib var tilladt efter besøget på dag 56.

Henholdsvis 62,2% (n=28) og 37,8% (n=17) af patienterne var drenge og piger. Samlet set havde 27 patienter (60,0%) underliggende malignitet, hyppigst leukæmi (26 patienter, 57,8%). Blandt de 45 pædiatriske patienter, der var inkluderet i REACH4, havde 13 (28,9%) behandlingsnaiv akut GvHD, og 32 (71,1%) havde steroid-refraktær akut GvHD. Ved *baseline* havde 64,4% af patienterne akut GvHD af grad II, 26,7% havde af grad III og 8,9% havde af grad IV.

Den samlede responsrate (ORR) på dag 28 (primært effektendepunkt) i REACH4 var 84,4% (90% CI: 72,8; 92,5) hos alle patienter, med CR hos 48,9% af patienterne og PR hos 35,6% af patienterne. I forhold til status for tidligere behandling, var ORR på dag 28 90,6% hos steroid-refraktære (SR) patienter.

Raten for varigt ORR på dag 56 (vigtigt sekundært endepunkt), målt som andelen af patienter, der havde opnået CR eller PR på dag 28 og opretholdt CR eller PR på dag 56), var 66,7% for alle REACH4-patienter og 68,8% for steroid-refraktære patienter.

Kronisk graft versus host-sygdom
I REACH5 blev 45 pædiatriske patienter med moderat eller svær kronisk GvHD behandlet med ruxolitinib og kortikosteroider +/- CNI'er med henblik på at vurdere ruxolitinibs sikkerhed, virkning og farmakokinetik. Patienterne blev inddelt i 4 grupper baseret på alder (Gruppe 1 [≥12 år til <18 år, N=22], Gruppe 2 [≥6 år til <12 år, N=16], Gruppe 3 [≥2 år til <6 år, N=7] og Gruppe 4 [≥28 dage til <2 år, N=0]). De testede doser var 10 mg to gange dagligt for gruppe 1, 5 mg to gange dagligt for gruppe 2 og 4 mg/m^2 to gange dagligt for gruppe 3. Patienterne blev behandlet i 39 cyklusser/156 uger eller indtil seponering. Ruxolitinib blev administreret enten som en 5 mg tablet eller en oral opløsning til pædiatriske patienter <12 år.

Patienterne blev inkluderet med enten steroid-refraktær eller behandlingsnaiv sygdomsstatus. Patienterne blev anset for at være steroid-refraktære i henhold til hospitalets kriterier eller efter lægens beslutning, hvis hospitalet ikke havde nogen kriterier, og de måtte have fået yderligere tidligere systemisk behandling for kronisk GvHD udover kortikosteroider. Patienterne blev anset for at være behandlingsnaive, hvis de ikke tidligere havde fået systemisk behandling for kronisk GvHD (bortset fra maksimalt 72 timers tidligere systemisk kortikosteroidbehandling med methylprednisolon eller tilsvarende efter debut af kronisk GvHD). Patienterne fortsatte med at anvende systemiske kortikosteroider og/eller CNI (ciclosporin eller tacrolimus) udover ruxolitinib, og behandling med topikale kortikosteroider var også tilladt ifølge hospitalets retningslinjer. I REACH5 fik 23 patienter (51,1%) samtidige CNI'er. Patienterne måtte også have fået understøttende standardbehandling i forbindelse med allogen stamcelletransplantation, herunder antiinfektiva og transfusionsstøtte. Ruxolitinib skulle seponeres ved manglende respons på behandlingen mod kronisk GvHD på dag 169.

Nedtrapning af ruxolitinib var tilladt efter besøget på dag 169.

Henholdsvis 64,4% (n=29) og 35,6% (n=16) af patienterne var drenge og piger. 30 patienter (66,7%) havde en anamnese med underliggende malignitet før transplantation, hyppigst leukæmi (27 patienter, 60%).

Blandt de 45 pædiatriske patienter, der var inkluderet i REACH5, havde 17 (37,8%) behandlingsnaiv kronisk GvHD, og 28 (62,2%) havde steroid-refraktær kronisk GvHD. Sygdommen var svær hos 62,2% af patienterne og moderat hos 37,8% af patienterne. 31 (68,9%) patienter havde hudinvolvering, 18 (40%) havde mundinvolvering, og 14 (31,1%) havde lungeinvolvering.

ORR på dag 169 (primært effektendepunkt) var 40% (90% CI: 27,7; 53,3) hos alle de pædiatriske patienter i REACH5 og 39,3% hos steroid-refraktære patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Ruxolitinib er et stof tilhørende klasse 1 ifølge det biofarmaceutiske klassifikationssystem med høj permeabilitet, høj solubilitet og hurtig opløsning. I kliniske undersøgelser absorberes ruxolitinib hurtigt efter oral administration med maksimal plasmakoncentration (C_{max}) ca. 1 time efter indtagelse af dosis. Baseret på en human massebalanceundersøgelse er den orale absorption af ruxolitinib som ruxolitinib eller metabolitter dannet under første passage 95% eller højere. Medianværdien af C_{max} for ruxolitinib og total eksponering (AUC) steg proportionalt over et enkeltdosisområde på 5 til 200 mg. Der var ingen klinisk relevant farmakokinetisk ændring af ruxolitinib efter administration sammen med indtagelse af et måltid med højt fedtindhold. Medianværdien af C_{max} faldt moderat (24%), mens middelværdien af AUC var næsten uændret (4% forøgelse) efter dosering sammen med et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Det gennemsnitlige distributionsvolumen ved *steady state* er ca. 75 liter hos MF- og PV-patienter, 67,5 liter hos unge og voksne patienter med akut GvHD og 60,9 liter hos unge og voksne patienter med kronisk GvHD. Det gennemsnitlige distributionsvolumen ved *steady state* er ca. 30 liter hos pædiatriske patienter med akut eller kronisk GvHD, som har en legemsoverflade (BSA) under 1 m^2. Ved klinisk relevante koncentrationer af ruxolitinib er bindingen til plasmaproteiner *in vitro* ca. 97%, for det meste til albumin. En radiografisk undersøgelse af hele kroppen hos rotter har vist, at ruxolitinib ikke trænger igennem blod-hjernebarrieren.

Biotransformation

Ruxolitinib metaboliseres hovedsagelig af CYP3A4 (>50%) med yderligere bidrag fra CYP2C9. Ikke metaboliseret lægemiddel er den fremherskende forbindelse i humant plasma og udgør ca. 60% af det cirkulerende lægemiddel. To aktive hovedmetabolitter er tilstede i plasma og udgør 25% og 11% af AUC. Disse metabolitter har mellem det halve og en femtedel af den oprindelige JAK-relaterede farmakologiske aktivitet. Summen af alle aktive metabolitter bidrager til 18% af ruxolitinibs samlede farmakodynamik. I klinisk relevante koncentrationer hæmmer ruxolitinib ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 og er ikke en stærk induktor af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4, baseret på *in vitro* studier. *In vitro* data indikerer, at ruxolitinib kan hæmme P-gp og BCRP.

Elimination

Ruxolitinib elimineres hovedsagelig via metabolisering. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for ruxolitinib er ca. 3 timer. Efter en enkelt oral dosis [^{14}C]-mærket ruxolitinib, givet til sunde, voksne forsøgspersoner, skete elimineringen hovedsagelig via metabolisering, hvorved 74% af radioaktiviteten udskiltes i urin og 22% via fæces. Uomdannet lægemiddel udgjorde mindre end 1% of den udskilte, samlede radioaktivitet.

Linearitet/non-linearitet

Dosisproportionaliteten vistes i enkelt- og flerdosisstudierne.

Særlige populationer

Virkning for alder, køn og race
Baseret på studier med raske forsøgspersoner blev der ikke observeret relevante forskelle i ruxolitinibs farmakokinetik med hensyn til køn eller race.

Populationsfarmakokinetik
I en farmakokinetisk evaluering var der hos en population af MF-patienter tilsyneladende ingen sammenhæng mellem oral clearance og patienternes alder eller race. Den forventede orale clearance var 17,7 l/time hos kvinder og 22,1 l/time hos mænd med en inter-individuel variation blandt MF-patienter på 39%. Clearance var 12,7 l/t hos PV-patienter med en inter-individuel variation på 42%, og der var tilsyneladende ingen forbindelse mellem oral clearance og køn, patientalder eller race baseret på en populationsfarmakokinetisk evaluering hos PV-patienter. *Clearance* var 10,4 l/t hos unge og voksne patienter med akut GvHD og 7,8 l/t hos unge og voksne patienter med kronisk GvHD med en interindividuel variation på 49%. Hos pædiatriske patienter med akut eller kronisk GvHD og med en BSA under 1 m^2 var *clearance* mellem 6,5 og 7 l/t. Der var ingen tydelig sammenhæng mellem oral *clearance* og køn, patientalder eller race, vurderet ud fra en farmakokinetisk populationsvurdering hos GvHD-patienter. Ved en dosis på 10 mg to gange dagligt blev eksponering forøget hos GvHD-patienter med lav BSA. Hos patienter med BSA på 1 m^2, 1,25 m^2 og 1,5 m^2, var den forventede gennemsnitseksponering (AUC) hhv. 31%, 22% og 12% højere end hos en typisk voksen (1,79 m^2).

Pædiatrisk population
Ruxolitinibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter <18 år med MF og PV er ikke klarlagt.

Som hos voksne patienter med GvHD, blev ruxolitinib hurtigt absorberet efter oral administration til pædiatriske patienter med GvHD. Ved dosering af 5 mg to gange dagligt til børn mellem 6 og 11 år blev der opnået en eksponering, der lignede den, der ses ved en dosis på 10 mg to gange dagligt til unge og voksne med akut og kronisk GvHD. Dette bekræfter den tilgang at matche eksponeringen, som blev anvendt som en del af ekstrapoleringsantagelsen. Hos børn mellem 2 og 5 år med akut og kronisk GvHD foreslog tilgangen at matche eksponeringen en dosis på 8 mg/m^2 to gange dagligt.

Ruxolitinib er ikke vurderet hos pædiatriske patienter med akut eller kronisk GvHD i alderen under 2 år, og derfor er der blevet anvendt modellering, som tager højde for aldersrelaterede aspekter hos yngre patienter, til at forudsige eksponeringen hos disse patienter ud fra data fra voksne patienter.

Baseret på en samlet populationsfarmakokinetisk analyse af pædiatriske patienter med akut eller kronisk GvHD faldt ruxolitinibs *clearance* med faldende BSA. Efter korrektion for betydningen af BSA havde andre demografiske faktorer, for eksempel alder, kropsvægt og kropsmasseindeks, ingen klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen for ruxolitinib.

Nedsat nyrefunktion
Nyrefunktion blev bestemt ved brug af både Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) og urinkreatinin. Efter en enkelt dosis ruxolitinib på 25 mg var ruxolitinibs eksponering omtrent ens hos forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion og forsøgspersoner med normal nyrefunktion. AUC-værdierne for ruxolitinib-metabolitter var tilbøjelige til at stige med graden af nedsat nyrefunktion og steg mest markant hos forsøgspersoner med stærkt nedsat nyrefunktion. Det er uvist om den øgede metaboliteksponering har betydning for den kliniske sikkerhed. Dosisjustering anbefales hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2). Det reducerer den metaboliske eksponering kun at dosere på dialysedage, men også den farmakodynamiske effekt, specielt på dagene mellem dialyse.

Nedsat leverfunktion
Efter en enkelt dosis ruxolitinib på 25 mg til patienter med forskellige grader af nedsat leverfunktion steg den gennemsnitlige AUC for ruxolitinib hos patienter med let, moderat og stærkt nedsat leverfunktion med henholdsvis 87%, 28% og 65% sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Der var ingen tydelig sammenhæng mellem AUC og graden af nedsat leverfunktion baseret på Child-Pugh-scorer. Den terminale eliminationshalveringstid blev forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion sammenlignet med raske kontrolpersoner (4,1 til 5,0 timer mod 2,8 timer). En dosisreduktion på ca. 50% anbefales til MF- og PV-patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Hos GvHD-patienter med leverinsufficiens, som ikke er relateret til GvHD, bør startdosen af

ruxolitinib reduceres med 50%.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ruxolitinib er evalueret i studier af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosis-toksicitet, genotoksicitet, reproduktionstoksicitet og i et carcinogenicitetsstudie. Målorganer, som er forbundet med ruxolitinibs farmakologiske aktivitet i gentagne dosisstudier, omfatter knoglemarv og perifert blod og lymfevæv. Infektioner, som generelt sættes i forbindelse med immunsuppression er iagttaget hos hunde. Uønsket blodtryksfald kombineret med stigende hjertefrekvens er iagttaget i en telemetrisk undersøgelse med hunde, og et uønsket fald i minutvolumen er iagttaget i en respirationsundersøgelse med rotter.

Marginerne (baseret på ubundet C_{max}) på det ikke-uønskede niveau i hunde- og rottestudierne var henholdsvis 15,7 og 10,4 gange større end den maksimale, anbefalede dosis til mennesker på 25 mg to gange dagligt. Der sås ingen påvirkning ved en evaluering af de neurofarmakologiske effekter af ruxolitinib.

I studier med juvenile rotter medførte administration af ruxolitinib påvirkninger af vækst- og knogle parametre. Reduceret knogletilvækst blev observeret ved doser på ≥5 mg/kg/dag, når behandlingen startede på dag 7 postnatalt (sammenlignelig med humane nyfødte) og på ≥15 mg/kg/dag, når behandlingen startede på dag 14 eller 21 postnatalt (sammenlignelig med humane småbørn på 1-3 år). Frakturer og tidlig aflivning af rotter blev observeret ved doser på ≥30 mg/kg/dag, når behandlingen startede på dag 7 postnatalt. Baseret på ubundet AUC, var eksponeringen hos juvenile rotter ved NOAEL (*no observed adverse effect level*), behandlet så tidligt som dag 7 postnatalt, 0,3 gange højere end hos voksne patienter ved en dosis på 25 mg to gange dagligt. Nedsat knoglevækst og frakturer forekom ved eksponeringer, der var henholdsvis 1,5 og 13 gange højere end hos voksne patienter ved en dosis på 25 mg to gange dagligt. Virkningerne var generelt mere alvorlige, når administration blev initieret tidligere i den postnatale periode. Bortset fra knogleudvikling, var virkningerne af ruxolitinib hos juvenile rotter sammenlignelig med dem hos voksne rotter. Juvenile rotter er mere følsomme end voksne rotter overfor ruxolitinibs toksicitet.

Ruxolitinib nedsatte fostervægt og øgede postimplantationstab i dyrestudier. Der var ikke tegn på teratogen effekt hos rotter og kaniner. Eksponeringsmarginer var dog lave sammenlignet med den højest kliniske dosis og resultaterne har derfor begrænset relevans hos mennesker. Der iagttoges ingen påvirkninger af fertiliteten. I en præ- og postnatal undersøgelse observeredes en let forlænget gestationsperiode, en reduktion af antallet af implantationssteder og en reduktion af antallet af fødte hvalpe. Hos hvalpene observeredes et fald i den gennemsnitlige initiale kropsvægt samt en kort periode med nedsat stigning i den gennemsnitlige kropsvægt. Hos diegivende rotter udskiltes ruxolitinib og/eller dets metabolitter i mælken i en koncentration, som var 13 gange højere end i moderrottens plasma. Ruxolitinib var ikke mutagent eller klastogent. Ruxolitinib var ikke karcinogent i den transgene Tg.rasH2-musemodel.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon K-30
Natriumstivelseglycolat
Hydroxypropylcellulose
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/PVC/aluminium blister eller eller perforerede enkeltdosisblistre.

- Pakningsstørrelser indeholdende 14, 20, 56 eller 196 tabletter eller multipakninger indeholdende 168 (3 pakninger à 56 tabletter) tabletter i blisterpakninger.
- Pakningsstørrelser indeholdende 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eller 196 × 1 tabletter eller multipakninger indeholdende 168 × 1 (3 pakninger à 56 × 1 tabletter) tabletter i perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
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 tabletter
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 tabletter
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 tabletter
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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu/

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg ruxolitinib (hemifumarate).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tablet
20 × 1 tablet
56 × 1 tablet
196 × 1 tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDREKARTON TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPAKNING TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

56 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.
56 × 1 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/007 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.



MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg ruxolitinib (hemifumarate).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tablet
20 × 1 tablet
56 × 1 tablet
196 × 1 tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDREKARTON TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPAKNING TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

56 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.
56 × 1 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/017 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.



MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg ruxolitinib (hemifumarate).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tablet
20 × 1 tablet
56 × 1 tablet
196 × 1 tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDREKARTON TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPAKNING TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

56 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.
56 × 1 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/027 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.



MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg ruxolitinib (hemifumarate).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tablet
20 × 1 tablet
56 × 1 tablet
196 × 1 tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDREKARTON TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPAKNING TIL MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

56 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.
56 × 1 tabletter. Delpakning til multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2076/037 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva logo

3. UDLØBSDATO

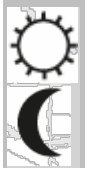
EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.



B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Informationen i denne indlægsseddel er til dig eller dit barn – men i indlægssedlen vil der kun stå "du/dig".

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ruxolitinib Zentiva
3. Sådan skal du tage Ruxolitinib Zentiva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ruxolitinib Zentiva indeholder det aktive stof ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva anvendes til behandling af voksne patienter med en forstørret milt eller med symptomer, der er relateret til myelofibrose, en sjælden form for blodkræft.

Ruxolitinib Zentiva anvendes også til behandling af voksne patienter med polycythæmia vera, som er resistente over for eller ikke kan tåle behandling med hydroxycarbamid.

Ruxolitinib Zentiva anvendes også til behandling af:
- børn i alderen 28 dage og derover og voksne med akut graft-versus-*host*-sygdom (GvHD).
- børn i alderen 6 måneder og derover og voksne med kronisk GvHD.

Der findes to former af GvHD: en tidlig form kaldet akut GvHD, som oftest opstår kort tid efter transplantationen, og som kan påvirke huden, leveren og mave-tarm-kanalen, og en form kaldet kronisk GvHD, som opstår senere, som regel uger til måneder efter transplantationen. Kronisk GvHD kan påvirke stort set alle organer.

Sådan virker Ruxolitinib Zentiva
En af de ting, der er karakteristisk for myelofibrose, er at milten forstørres. Myelofibrose er en sygdom i knoglemarven, hvor marven erstattes af arvæv. Den unormale marv kan ikke længere producere tilstrækkeligt med normale blodlegemer, og derfor bliver milten betydeligt forstørret. Ved at blokere virkningen af visse enzymer (kaldet Janus-associerede kinaser) kan Ruxolitinib Zentiva reducere miltens størrelse hos patienter med myelofibrose og lindre symptomer, som fx feber, nattesved, knoglesmerter og vægttab. Ruxolitinib Zentiva kan hjælpe med at reducere risikoen for alvorlige komplikationer i blod eller blodkar.

Polycytæmia vera er en sygdom i knoglemarven, hvor knoglemarven producerer for mange røde blodlegemer. Blodet bliver tykkere som følge af det øgede antal røde blodlegemer. Ruxolitinib Zentiva kan lindre symptomerne, reducere miltens størrelse og nedsætte mængden af røde blodlegemer hos patienter med polycythæmia vera ved selektivt at blokere enzymer, som kaldes Janus-associerede kinaser (JAK1 og JAK2), og således potentielt nedsætte risikoen for alvorlige komplikationer i blod- eller blodkar.

Graft-versus-*host*-sygdom er en komplikation, der opstår efter en transplantation, når specifikke celler (T-celler) i donorens transplantat (fx knoglemarv) ikke genkender værtscellerne/-organerne og angriber dem. Ruxolitinib Zentiva blokerer specifikt nogle enzymer, der kaldes for Janus-associerede kinaser (JAK1 og JAK2), og reducerer derved tegn og symptomer på den akutte og kroniske form af graft-versus-*host*-sygdom, hvilket fører til sygdomsforbedring og overlevelse af de transplanterede celler.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Ruxolitinib Zentiva virker, eller hvorfor det er ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ruxolitinib Zentiva

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Ruxolitinib Zentiva
- hvis du er allergisk over for ruxolitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller ammer (se punkt 2 “Graviditet, amning og prævention”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ruxolitinib Zentiva hvis:
- du har infektioner. Det kan være nødvendigt at behandle din infektion, før du starter med at tage Ruxolitinib Zentiva.
- du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, der har eller har haft tuberkulose. Din læge kan foretage nogle undersøgelser for at se, om du har tuberkulose eller andre infektioner.
- du nogensinde har haft hepatitis B.
- du har nyreproblemer, eller du har eller nogensinde har haft leverproblemer, da din læge måske kan være nødsaget til at udskrive en anden dosis af Ruxolitinib Zentiva.
- du nogensinde har haft kræft, især hudkræft.
- du har eller har haft hjerteproblemer.
- du er 65 år eller ældre. Patienter i alderen 65 år og ældre kan have øget risiko for hjerteproblemer, herunder hjerteanfald og nogle former for kræft.
- du er ryger eller tidligere har været det.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, mens du behandles med Ruxolitinib Zentiva hvis:
- du oplever feber, kuldegysninger eller andre symptomer på infektioner
- du oplever kronisk hoste med blodigt opspyt, feber, nattesved og vægttab (dette kan være tegn på tuberkulose).
- du har nogen af følgende symptomer, eller hvis nogen tæt på dig bemærker, at du har nogle af disse symptomer: forvirring eller vanskelighed ved at tænke, tab af balance eller gangbesvær, klodsethed, talebesvær, nedsat styrke eller svaghed i den ene side af kroppen, sløret syn og/eller synstab. Dette kan være tegn på en alvorlig hjerneinfektion, og din læge kan foreslå yderligere undersøgelser og opfølgning.
- du udvikler smertefuldt hududslæt med blærer (dette er tegn på helvedesild).
- du har ændringer i huden. Dette kan kræve yderligere observation, da der har været indberetninger om visse typer af hudkræft (ikke modermærke-kræft).
- du oplever pludselig åndenød eller åndedrætsbesvær, brystsmerter eller smerter i den øvre del ryggen, hævelse af benet eller armen, smerter eller ømhed i benene, eller rødme eller

misfarvning i benet eller armen, da dette kan være tegn på blodpropper i venerne.

Børn og unge
Denne medicin er ikke beregnet til brug til børn eller unge under 18 år, der har sygdommen myelofibrose eller polycythæmia vera, da den ikke har været undersøgt til denne aldersgruppe.

Ruxolitinib kan anvendes til patienter i alderen 28 dage og derover til behandling af graft-versus-*host*-sygdom. Patienter, som ikke kan synke tabletterne hele, skal anvende en anden lægemiddelform, der er egnet til deres alder. Andre lægemidler, der indeholder ruxolitinib, kan være tilgængelige som oral opløsning.

Brug af andre lægemidler sammen med Ruxolitinib Zentiva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Mens du tager Ruxolitinib Zentiva, må du aldrig begynde at tage et nyt lægemiddel uden først at spørge den læge til råds, som har ordineret Ruxolitinib Zentiva. Dette omfatter receptpligtige lægemidler, håndkøbslægemidler og naturlægemidler eller alternative lægemidler.

Det er især vigtigt, at du fortæller om præparater, som indeholder et eller flere af følgende aktive stoffer, da din læge kan være nødsaget til at justere dosis af Ruxolitinib Zentiva:
- Nogle former for lægemidler til behandling af infektioner:
  - lægemidler, der bruges til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol og voriconazol).
  - antibiotika, der bruges til behandling af bakterieinfektioner (som fx clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin eller erythromycin).
  - lægemidler, der bruges til behandling af virusinfektioner, herunder HIV-infektion/AIDS (fx amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
  - lægemidler, der bruges til behandling af hepatitis C (boceprevir, telaprevir).
- Et lægemiddel som bruges til behandling af depression (nefazodon).
- Lægemidler som bruges til behandling af forhøjet blodtryk (hypertension) og trykken for brystet, tyngde i brystet eller brystsmerter (kronisk hjertekrampe) (mibefradil eller diltiazem).
- Et lægemiddel som bruges til behandling af halsbrand (cimetidin).
- Et lægemiddel som bruges til behandling af hjertesygdom (avasimib).
- Lægemidler, som bruges til at standse krampeanfald (phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital og andre midler mod epilepsi).
- Lægemidler som bruges til behandling af tuberkulose (TB) (rifabutin eller rifampicin).
- Et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression (prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)).

Tal med din læge, hvis du er i tvivl om ovenstående gælder for dig.

Graviditet, amning og prævention

Graviditet
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Tag ikke Ruxolitinib Zentiva under graviditet (se punkt 2 “Tag ikke Ruxolitinib Zentiva”).

Amning
- Du må ikke amme, mens du tager Ruxolitinib Zentiva (se punkt 2 “Tag ikke Ruxolitinib Zentiva”). Spørg din læge til råds.

Prævention
- Ruxolitinib Zentiva anbefales ikke til kvinder, som kan blive gravide og som ikke bruger prævention. Tal med din læge om, hvordan passende prævention anvendes for at undgå at blive gravid under behandling med Ruxolitinib Zentiva.

- Tal med din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager Ruxolitinib Zentiva.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Hvis du føler dig svimmel, når du har taget Ruxolitinib Zentiva, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Ruxolitinib Zentiva indeholder lactose og natrium

Ruxolitinib Zentiva indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Ruxolitinib Zentiva

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Før du starter behandlingen med Ruxolitinib Zentiva og under behandlingen vil din læge tage blodprøver for at finde den bedste dosis, for at se, hvordan du reagerer på behandlingen og om Ruxolitinib Zentiva har nogen bivirkninger. Din læge er måske nødt til at justere dosis eller stoppe behandlingen. Din læge vil omhyggeligt undersøge, om du har nogle tegn eller symptomer på infektioner inden og under behandlingen med Ruxolitinib Zentiva.

Myelofibrose
- Voksne: Den anbefalede startdosis er 5 til 20 mg to gange daglig. Den maksimale dosis er 25 mg to gange daglig.

Polycythæmia vera
- Voksne: Den anbefalede startdosis er 10 mg 2 gange daglig. Den maksimale dosis er 25 mg to gange daglig.

Akut og kronisk Graft-versus-host-sygdom
- Børn i alderen 6 år til og med 11 år: Den anbefalede startdosis er 5 mg to gange daglig.
- Børn i alderen 12 år og derover: Den anbefalede startdosis er 10 mg to gange daglig.

Andre lægemidler, der indeholder ruxolitinib, kan være tilgængelige som oral opløsning til børn under 6 år og til patienter, som har vanskeligt ved at synke tabletterne hele.

Du skal tage Ruxolitinib Zentiva på samme tidspunkt hver dag, enten sammen med eller uden mad.

Din læge vil altid fortælle dig nøjagtigt, hvor mange Ruxolitinib Zentiva-tabletter du skal tage.

Du skal fortsætte med at tage Ruxolitinib Zentiva, så længe din læge siger, at du skal gøre det.

Hvis du har taget for meget Ruxolitinib Zentiva
Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Ruxolitinib Zentiva, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet (og du føler dig utilpas).

Hvis du har glemt at tage Ruxolitinib Zentiva
Hvis du har glemt at tage Ruxolitinib Zentiva, skal du blot tage næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste af bivirkningerne ved Ruxolitinib Zentiva er milde til moderate og forsvinder generelt efter nogle få dages eller få ugers behandling.

Myelofibrose og polycythæmia vera

Visse bivirkninger kan være alvorlige

Søg omgående lægehjælp, før du tager den næste planlagte dosis, hvis du oplever følgende alvorlige bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- ethvert tegn på blødning fra maven eller tarmen, som fx forbigående sort eller blodig afføring eller blodigt opkast
- uventede blå mærker og/eller blødninger, usædvanlig træthed, åndenød under motion eller i hvile, usædvanlig bleg hud eller hyppige infektioner – mulige symptomer på blodsygdom
- smertefuldt hududslæt med blærer – mulige symptomer på helvedesild (*herpes zoster*)
- feber, kuldegysninger eller andre symptomer på infektioner
- lavt niveau af røde blodlegemer (*anæmi*), lavt niveau af hvide blodlegemer (*neutropeni*) eller lavt niveau af blodplader (*trombocytopeni*)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- ethvert tegn på blødninger i hjernen, som fx pludseligt ændret bevidsthedsniveau, vedvarende hovedpine, følelsesløshed, snurren, svaghed eller lammelse.

Andre bivirkninger
Andre mulige bivirkninger omfatter de bivirkninger, der er anført nedenfor. Hvis du får disse bivirkninger, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):
- højt niveau af kolesterol eller fedt i blodet (*hyperkolesterolæmi/hypertriglyceridæmi*)
- unormale resultater af prøver for leverfunktionen
- svimmelhed
- hovedpine
- urinvejsinfektion
- vægtforøgelse
- feber, hoste, vanskelig eller smertefuld vejrtrækning, hvæsen, smerter i brystet, når man trækker vejret – mulige symptomer på lungebetændelse
- højt blodtryk (*hypertension*), som også kan være årsag til svimmelhed og hovedpine
- forstoppelse
- højt lipase-niveau i blodet

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):
- nedsat antal af alle tre typer af blodceller: røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (*pancytopeni*)
- øget luft i tarmen (*flatulens*)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):
- tuberkulose
- genopblussen af hepatitis B-infektion (hvilket kan medføre gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, smerter i den højre side af maven, feber og kvalme eller opkastning)

Graft-versus-host-sygdom (GvHD)

Visse bivirkninger kan være alvorlige

Søg omgående lægehjælp, før du tager den næste planlagte dosis, hvis du oplever følgende alvorlige bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- tegn på infektioner med feber ledsaget af:
  - muskelsmerter, hudrødme og/eller vejrtrækningsbesvær (*cytomegalovirus-infektion*)
  - smerter i forbindelse med vandladning (urinvejsinfektion)
  - hurtig puls, forvirring og hurtig vejrtrækning (blodforgiftning (sepsis), som er en tilstand, forbundet med en infektion og udbredt betændelse)
- hyppige infektioner, feber, kuldegysninger, ondt i halsen eller mundsår
- spontane blødninger eller blå mærker - kan være symptomer på trombocytopeni, som skyldes et lavt antal blodplader

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- hovedpine
- højt blodtryk (*hypertension*)
- unormale blodprøveresultater, herunder:
  - forhøjet lipase og/eller amylase
  - forhøjet kolesterol
  - unormal leverfunktion
  - øget niveau af muskelenzymer (øget kreatinfosfokinase i blodet)
  - øget niveau af kreatinin, et enzym, som kan indikere, at dine nyrer ikke fungerer ordentligt
  - lavt antal af alle tre typer af blodceller: røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (*pancytopeni*)
- kvalme
- træthed, udmattelse, bleg hud - kan være symptomer på anæmi, som er forårsaget af et lavt niveau af røde blodlegemer

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- feber, muskelsmerter, smerter ved eller besvær med vandladning, sløret syn, hoste, forkølelse eller vejrtrækningsbesvær – kan være symptomer på infektion med BK-virus
- vægtøgning
- forstoppelse

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ruxolitinib Zentiva indeholder:
Aktivt stof: ruxolitinib
- Hver Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablet indeholder 5 mg ruxolitinib.
- Hver Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablet indeholder 10 mg ruxolitinib.
- Hver Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablet indeholder 15 mg ruxolitinib.
- Hver Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablet indeholder 20 mg ruxolitinib.

Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, povidon K-30, natriumstivelseglycolat, hydroxypropylcellulose, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter er hvide til offwhite, runde tabletter præget med "5" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en diameter på ca. 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter er hvide til offwhite, runde tabletter præget med "10" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en diameter på ca. 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter er hvide til offwhite, aflange tabletter præget med "15" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en bredde på ca. 7 mm og en længde på ca. 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter er hvide til offwhite, aflange tabletter præget med "20" på den ene side og uden prægning på den anden side, med en bredde på ca. 7,4 mm og en længde på ca. 16,5 mm.

PVC/PCTFE/PVC/aluminium blister eller eller perforerede enkeltdosisblistre.

- Pakningsstørrelser med 14, 20, 56 eller 196 tabletter i blisterpakninger eller multipakninger bestående af 3 æsker, som hver indeholder 56 tabletter i blisterpakninger.
- Pakningsstørrelser med 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eller 196 × 1 tabletter i perforerede enkeltdosisblistre eller multipakninger med 168 × 1 tabletter (3 pakninger med 56 × 1 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu/.