ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 67,87 mg Lactose (als Monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 135,74 mg Lactose (als Monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 203,62 mg Lactose (als Monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 271,49 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, runde Tabletten mit der Prägung „5“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, runde Tabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, längliche Tabletten mit der Prägung „15“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einer Breite von etwa 7 mm und einer Länge von etwa 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, längliche Tabletten mit der Prägung „20“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einer Breite von etwa 7,4 mm und einer Länge von etwa 16,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Myelofibrose (MF)

Ruxolitinib Zentiva wird angewendet für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

Polycythaemia vera (PV)

Ruxolitinib Zentiva wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Akute GvHD
Ruxolitinib Zentiva wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 28 Tagen und älter mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Chronische GvHD
Ruxolitinib Zentiva wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten und älter mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet werden.

Vor Beginn der Therapie mit Ruxolitinib Zentiva muss ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden.

Ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, sollte alle 2 bis 4 Wochen durchgeführt werden, bis die Dosiseinstellung beendet ist, und anschließend jeweils dann, wenn klinisch erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Anfangsdosis
Myelofibrose (MF)
Die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib Zentiva bei MF ist abhängig von der Thrombozytenzahl (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1 Anfangsdosis bei Myelofibrose

Thrombozytenzahl	**Anfangsdosis**
Mehr als 200×10^9/l	20 mg zweimal täglich
100 bis 200×10^9/l	15 mg zweimal täglich
75 bis weniger als 100×10^9/l	10 mg zweimal täglich

Thrombozytenzahl	Anfangsdosis
50 bis weniger als 75 × 10^9/l	5 mg zweimal täglich

Polycythaemia vera (PV)
Die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib Zentiva bei PV beträgt 10 mg zweimal täglich.

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)
Die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib Zentiva bei akuter oder chronischer GvHD ist abhängig vom Alter (siehe Tabellen 2 und 3):

Tabelle 2 Anfangsdosen bei akuter Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg zweimal täglich
28 Tage bis unter 6 Jahre	8 mg/m^2 zweimal täglich

Tabelle 3 Anfangsdosen bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg zweimal täglich
6 Monate bis unter 6 Jahre	8 mg/m^2 zweimal täglich

Die Anfangsdosen bei GvHD können für Patienten, die Tabletten im Ganzen schlucken können, verabreicht werden.

Ruxolitinib Zentiva Tabletten sind nicht geeignet für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, sowie für Kinder unter 6 Jahren. Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, stehen möglicherweise andere Darreichungsformen unter verschiedenen Markennamen zur Verfügung. Anweisungen zur Anfangsdosis finden Sie in der Produktinformation der jeweiligen Darreichungsform der Lösung zum Einnehmen.

Ruxolitinib Zentiva kann zusätzlich zu Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eingesetzt werden.

Dosisanpassungen
Dosisanpassungen sollten nach Wirksamkeit und Sicherheit erfolgen.

Myelofibrose und Polycythaemia vera
Bei unzureichender Wirksamkeit und ausreichenden Blutzellzahlen kann die Dosis um maximal 5 mg zweimal täglich, bis zur maximalen Dosis von 25 mg zweimal täglich, erhöht werden.

Die Anfangsdosis sollte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nicht erhöht werden und danach höchstens in 2-wöchigen Intervallen.

Bei einer Thrombozytenzahl von weniger als 50 × 10^9/l oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als 0,5 × 10^9/l sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei PV sollte die Behandlung auch unterbrochen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 8 g/dl liegt. Nach Anstieg der Blutzellzahlen über diese Werte kann die Dosierung mit 5 mg zweimal täglich fortgesetzt und unter sorgfältiger Überwachung des Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, schrittweise erhöht werden.

Wenn die Thrombozytenzahl während der Behandlung wie in Tabelle 4 beschrieben abfällt, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, um eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund einer Thrombozytopenie zu vermeiden.

Tabelle 4 Dosierungsempfehlungen für MF-Patienten mit Thrombozytopenie

	Dosis zum Zeitpunkt des Thrombozytenabfalls				
	25 mg zweimal täglich	20 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich
Thrombozytenzahl	**Neue Dosis**				
100 bis < 125 × 10^9/l	20 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
75 bis < 100 × 10^9/l	10 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	Keine Änderung	Keine Änderung
50 bis < 75 × 10^9/l	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	Keine Änderung
Weniger als 50 × 10^9/l	Pausieren	Pausieren	Pausieren	Pausieren	Pausieren

Bei PV sollte eine Dosisreduktion auch in Erwägung gezogen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 12 g/dl sinkt; eine Dosisreduktion wird bei einem Absinken des Hämoglobinwerts unter 10 g/dl empfohlen.

Graft-versus-Host-Erkrankung
Bei GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten nach unterstützender Standardtherapie einschließlich Wachstumsfaktoren, antiinfektiven Therapien und Transfusionen können Dosisreduktionen und vorübergehende Behandlungsunterbrechungen erforderlich sein. Es wird eine Reduktion um eine Dosisstufe empfohlen (10 mg zweimal täglich auf 5 mg zweimal täglich oder 5 mg zweimal täglich auf 5 mg einmal täglich). Bei Patienten, die Ruxolitinib Zentiva in einer Dosis von 5 mg einmal täglich nicht vertragen, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Tabelle 5 enthält detaillierte Dosierungsempfehlungen.

Tabelle 5 Dosierungsempfehlungen während der Behandlung mit Ruxolitinib für GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten

Laborparameter	**Dosierungsempfehlung**
Thrombozytenzahl < 20×10^9/l	Ruxolitinib Zentiva um eine Dosisstufe reduzieren. Bei Anstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 20×10^9/l innerhalb von sieben Tagen kann die Dosis auf die Anfangsdosis heraufgesetzt werden, anderenfalls reduzierte Dosis beibehalten.
Thrombozytenzahl < 15×10^9/l	Ruxolitinib Zentiva pausieren bis Thrombozytenzahl ≥ 20×10^9/l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ $0,5 \times 10^9$/l bis < $0,75 \times 10^9$/l	Ruxolitinib Zentiva um eine Dosisstufe reduzieren. Bei ANZ > $1,0 \times 10^9$/l Behandlung mit Anfangsdosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl < $0,5 \times 10^9$/l	Ruxolitinib Zentiva pausieren bis ANZ > $0,5 \times 10^9$/l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. Bei ANZ > $1,0 \times 10^9$/l kann die Gabe der Anfangsdosis wieder aufgenommen werden.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, nicht verursacht durch GvHD (keine GvHD der Leber)	> 3,0 bis 5,0 × ULN (*upper limit of normal*, Oberer Normwert für das Labor): Ruxolitinib Zentiva mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis ≤ 3,0 × ULN.
	> 5,0 bis 10,0 × ULN: Ruxolitinib Zentiva bis zu 14 Tage lang pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN. Bei Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN kann die Gabe mit der aktuellen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls der Wert nach 14 Tagen nicht ≤ 3,0 × ULN beträgt, Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
	> 10,0 × ULN: Ruxolitinib Zentiva pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, verursacht durch GvHD (GvHD der Leber)	> 3,0 × ULN: Ruxolitinib Zentiva mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen CYP2C9/3A4-Inhibitoren

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen (z. B. Fluconazol) verabreicht wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich verabreicht wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich sollte vermieden werden.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis für MF-, PV- und GvHD-Patienten, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Patienten sollten während der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Bestimmung der besten Dosierungsmöglichkeiten bei Hämodialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD) liegen begrenzte Daten vor. Auf den verfügbaren Daten

basierende pharmakokinetische/pharmakodynamische Simulationen zu dieser Population weisen darauf hin, dass bei MF-Hämodialyse-Patienten mit ESRD nur am Tag der Dialyse eine Einzeldosis von 15 bis 20 mg oder zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden nach Beendigung der Dialyse gegeben werden sollten. Eine Einzeldosis von 15 mg wird bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 100×10^9/l und 200×10^9/l empfohlen. Eine Einzeldosis von 20 mg oder die Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden wird bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl > 200×10^9/l empfohlen. Diese Dosen (Einzelgabe oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden) sollten nur an Dialysetagen nach der Dialysesitzung gegeben werden.

Als Anfangsdosis wird bei PV für Hämodialyse-Patienten mit ESRD eine Einzeldosis von 10 mg oder zwei Dosen mit jeweils 5 mg im Abstand von 12 Stunden empfohlen; diese Dosen sollten nach der Dialysesitzung und nur an Dialysetagen gegeben werden. Diese Dosierungsempfehlungen basieren auf Simulationen und jede Dosismodifikation bei ESRD hat unter nachfolgender sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit bei den einzelnen Patienten zu erfolgen. Es liegen keine Daten für die Dosierung von Patienten vor, die sich einer Peritonealdialyse oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration unterziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten für GvHD-Patienten mit ESRD vor.

Leberfunktionsstörung
Bei MF-Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Nachfolgende Dosen sollten anhand einer sorgfältigen Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis für PV-Patienten beträgt 5 mg zweimal täglich. Die Ruxolitinib-Dosis kann angepasst werden, um das Risiko einer Zytopenie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50% verringert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit GvHD-bedingter Leberfunktionsstörung und einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 3 × ULN sollte das Blutbild häufiger hinsichtlich einer Toxizität überwacht werden und es wird eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ruxolitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren mit MF und PV ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Beenden der Behandlung
Die Behandlung der MF und PV sollte fortgesetzt werden, solange die Nutzen-Risiko-Bewertung positiv ausfällt. Dennoch sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist.

Für Patienten, die eine gewisse Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, wird empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib zu beenden, wenn sie eine Vergrößerung der Milzlänge von 40% im Vergleich zur Ausgangsgröße (entspricht ungefähr einer 25%igen Zunahme des Milzvolumens) erleiden und nicht länger eine spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome festzustellen ist.

Bei GvHD kann bei Patienten mit Ansprechen und nach Absetzen von Kortikosteroiden ein Ausschleichen von Ruxolitinib Zentiva in Erwägung gezogen werden. Es wird eine Dosisreduktion von Ruxolitinib Zentiva um 50% alle zwei Monate empfohlen. Bei erneuten Anzeichen oder

Symptomen der GvHD während oder nach dem Ausschleichen von Ruxolitinib Zentiva sollte eine erneute Aufdosierung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Art der Anwendung

Ruxolitinib Zentiva wird oral mit oder ohne Nahrung eingenommen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll der Patient nicht die doppelte Dosis einnehmen, sondern die nächste regulär verschriebene Dosis einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Die Behandlung mit Ruxolitinib kann hämatologische Nebenwirkungen, einschließlich Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, verursachen. Vor Einleitung der Therapie mit Ruxolitinib Zentiva muss eine Bestimmung des großen Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden. Die Behandlung sollte bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 50×10^9/l oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $0{,}5 \times 10^9$/l unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei MF-Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl ($< 200 \times 10^9$/l) zu Beginn der Therapie wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit beobachtet, dass sich im Laufe der Behandlung eine Thrombozytopenie entwickelt.

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Ruxolitinib gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Allerdings können Thrombozytentransfusionen, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein.

Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Bei Patienten, die eine Anämie entwickeln, kann auch die Erwägung einer Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung erforderlich sein.

Patienten mit einem Hämoglobin-Wert unter 10,0 g/dl zu Beginn der Behandlung haben im Vergleich zu Patienten mit einem höheren Hämoglobin-Ausgangswert ein höheres Risiko, einen Hämoglobin-Wert unter 8,0 g/dl während der Behandlung zu entwickeln (79,3% gegenüber 30,1%). Für Patienten mit einem Hämoglobin-Ausgangswert unter 10,0 g/dl wird eine häufigere Überwachung der hämatologischen Parameter und der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Ruxolitinib im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 0{,}5 \times 10^9$/l) war im Allgemeinen reversibel und wurde durch ein vorübergehendes Absetzen von Ruxolitinib gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Das große Blutbild sollte, wie klinisch angezeigt, überwacht und die Dosis nach Bedarf entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Infektionen

Schwerwiegende bakterielle, mykobakterielle, fungale, virale und andere opportunistische Infektionen sind bei Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, aufgetreten. Patienten sollten bezüglich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender Infektionen untersucht werden. Ärzte sollten Patienten, die Ruxolitinib Zentiva erhalten, sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen beobachten

und unverzüglich entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten. Die Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden.

Bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, wurde über Tuberkulose berichtet. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten entsprechend der lokalen Empfehlungen auf eine aktive oder inaktive („latente“) Tuberkulose untersucht werden. Dies kann gegebenenfalls die Anamnese, mögliche frühere Kontakte mit einer Tuberkulose und/oder geeignete Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen der Lunge, Tuberkulin-Test und/oder einen Interferon-Gamma-Release-Assay beinhalten. Verordnende Ärzte werden auf das Risiko falsch negativer Ergebnisse von Tuberkulin-Hauttests, vor allem bei schwerkranken Patienten oder bei Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem, hingewiesen.

Anstiege der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit und ohne assoziierte Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase, wurden bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, berichtet. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva ein HBV-Screening durchzuführen. Patienten mit chronischer HBV-Infektion sollten den klinischen Leitlinien entsprechend behandelt und überwacht werden.

Herpes zoster

Ärzte sollten Patienten über frühe Anzeichen und Symptome einer Herpes-zoster-Infektion aufklären und ihnen anraten, sich umgehend behandeln zu lassen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bei der Behandlung mit Ruxolitinib berichtet. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, welche Patienten nicht wahrnehmen könnten (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome oder Anzeichen). Patienten sollten auf jegliche dieser neuen oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen überwacht werden und falls solche Symptome/Anzeichen auftreten, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Maßnahmen für PML in Erwägung gezogen werden. Sollte der Verdacht einer PML bestehen, muss die weitere Einnahme von Ruxolitinib Zentiva unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Lipidanomalien/-erhöhungen

Die Behandlung mit Ruxolitinib wurde mit Anstiegen der Lipidparameter, einschließlich Gesamtcholesterin, HDL (*high-density lipoprotein*)-Cholesterin, LDL (*low-density lipoprotein*)-Cholesterin und Triglyceriden, in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Serumlipide und die Behandlung von Dyslipidämie gemäß klinischer Leitlinien werden empfohlen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, wurde über MACE berichtet. Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Ruxolitinib Zentiva sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern und Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Thrombose

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), beobachtet.

Bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, wurde über tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet. Bei Patienten mit MF und PV, die in klinischen Studien mit Ruxolitinib behandelt wurden, waren die Raten für thromboembolische Ereignisse bei den mit Ruxolitinib und in der Kontrollgruppe behandelten Patienten ähnlich.

Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Ruxolitinib Zentiva sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 "Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)").

Patienten mit Symptomen einer Thrombose sollten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

Sekundäre primäre Malignome

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an Malignomen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC), beobachtet.

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Ruxolitinib, erhielten, wurde über Lymphome und andere Malignome berichtet.

Nicht-melanozytäre Hautkrebserkrankungen (NMSC), einschließlich Basalzell-, Plattenepithel- und Merkelzellkarzinom, wurden bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten berichtet. Die meisten der MF- und PV-Patienten wiesen eine längere Behandlung mit Hydroxycarbamid und eine vorausgegangene NMSC oder prämaligne Hautläsionen in der Anamnese auf. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib Zentiva verringert werden. Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sollte die Anfangsdosis bei MF-Patienten von der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden, während die empfohlene Anfangsdosis bei PV-Patienten eine Einzeldosis von 10 mg ist (siehe Abschnitt 4.2). Folgende Dosen (Einzeldosis von 20 mg oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden bei MF-Patienten; Einzeldosis von 10 mg oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 5 mg im Abstand von 12 Stunden bei PV-Patienten) sollten nur an den Dialysetagen nach jeder Dialysesitzung gegeben werden. Weitere Dosisanpassungen sollten unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei GvHD-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib Zentiva um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei MF- und PV-Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib Zentiva um etwa 50% verringert werden. Weitere Dosisanpassungen sollten von der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels abhängig gemacht werden. Bei GvHD-Patienten mit

Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib Zentiva um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung festgestellt wird, während sie Ruxolitinib erhalten, sollte wenigstens alle ein bis zwei Wochen innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen nach Beginn der Therapie mit Ruxolitinib und nach Stabilisierung der Leberfunktion und der Blutwerte, wie klinisch angezeigt, ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, gemacht werden.

Wechselwirkungen

Wenn Ruxolitinib Zentiva zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9-Enzymen (z. B. Fluconazol) verabreicht wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib Zentiva, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen wird eine häufigere Überwachung (z. B. zweimal wöchentlich) der hämatologischen Parameter sowie der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Ruxolitinib im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von zytoreduktiven Therapien mit Ruxolitinib war mit kontrollierbaren Zytopenien verbunden (für Dosisanpassungen bei Zytopenien siehe Abschnitt 4.2).

Absetzreaktionen

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von MF-Symptomen kommen. Es existieren Fallberichte von Patienten, bei denen, besonders bei Vorliegen einer akuten interkurrenten Erkrankung, bei Abbruch der Behandlung mit Ruxolitinib schwere unerwünschte Ereignisse auftraten. Bisher ist nicht bekannt, ob das abrupte Absetzen von Ruxolitinib zu diesen Ereignissen beigetragen hat. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der Ruxolitinib Zentiva-Dosis in Betracht gezogen werden, auch wenn der Nutzen des Ausschleichens nicht bewiesen ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ruxolitinib Zentiva enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ruxolitinib wird durch Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C9 eliminiert. Folglich können Arzneimittel, die diese Enzyme hemmen, zu einem Anstieg der Exposition mit Ruxolitinib führen.

Wechselwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Ruxolitinib führen

CYP3A4-Inhibitoren
Starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht begrenzt auf, Boceprevir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Mibefradil, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol)
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zur Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 33% bzw. 91% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Die Halbwertszeit wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol von 3,7 auf 6,0 Stunden verlängert.

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden.

Patienten sollten engmaschig (z. B. zweimal wöchentlich) auf Zytopenien überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Duale CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem dualen CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor Fluconazol zur Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 47% bzw. 232% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die duale Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen sind (z. B. Fluconazol), sollte eine 50%ige Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich ist zu vermeiden.

Enzym-Induktoren

CYP3A4-Induktoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Avasimib, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin (Rifampicin), Johanniskraut (Hypericum perforatum))
Die Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden Probanden, die Ruxolitinib (50 mg als Einzeldosis) nach einer Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 10 Tage) erhalten haben, war die AUC von Ruxolitinib um 70% niedriger als nach der alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Das Vorhandensein von aktiven Ruxolitinib-Metaboliten blieb unverändert. Insgesamt war die pharmakodynamische Aktivität von Ruxolitinib ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass aus der CYP3A4-Induktion ein minimaler Effekt auf die Pharmakodynamik resultiert. Dennoch kann das in Verbindung mit der hohen Ruxolitinib-Dosis stehen, resultierend in pharmakodynamischen Effekten nahe E_{max}. Es ist möglich, dass der individuelle Patient eine Erhöhung der Ruxolitinib-Dosis benötigt, wenn die Behandlung mit einem starken Enzym-Induktor begonnen wird.

Weitere zu beachtende Wechselwirkungen mit Einfluss auf Ruxolitinib

Schwache bis mäßig wirksame CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Ciprofloxacin, Erythromycin, Amprenavir, Atazanavir, Diltiazem, Cimetidin)
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit Erythromycin (500 mg zweimal täglich) über vier Tage zu einer Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 8% bzw. um 27% im Vergleich mit der alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ruxolitinib mit schwachen oder mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitor beginnen, sollten dennoch bei Therapiebeginn engmaschig auf Zytopenien überwacht werden.

Effekte von Ruxolitinib auf andere Arzneimittel

Substanzen, die über P-Glykoprotein oder andere Transporter transportiert werden
Ruxolitinib kann das P-Glykoprotein und das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) im Darm hemmen. Daraus resultiert möglicherweise eine erhöhte systemische Exposition von Substraten dieser Transporter, wie Dabigatranetixilat, Ciclosporin, Rosuvastatin und potenziell Digoxin. Zu therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) oder klinischer Überwachung dieser betroffenen Substanzen wird geraten.

Es ist möglich, dass die potenzielle Hemmung von P-gp und BCRP im Darm minimiert werden kann, wenn die Zeit zwischen den Anwendungen so lang wie möglich ist.

Eine Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib den Metabolismus des oral eingenommenem CYP3A4-Substrats Midazolam nicht hemmt. Deshalb ist keine Zunahme der Exposition von CYP3A4-Substraten zu erwarten, wenn sie mit Ruxolitinib kombiniert werden. Eine weitere Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib die Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, nicht beeinflusst. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung dieser Kombination bei gleichzeitiger Anwendung von Ruxolitinib beeinträchtigt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ruxolitinib bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ruxolitinib embryotoxisch und fetotoxisch ist. An Ratten und Kaninchen wurde keine Teratogenität festgestellt. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Ruxolitinib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva auftritt, muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden und eine sorgfältige Beratung hinsichtlich des potenziellen Risikos für das ungeborene Kind erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Ruxolitinib Zentiva darf nicht während der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und deswegen sollte das Stillen mit Behandlungsbeginn beendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben eine Ausscheidung von Ruxolitinib und seiner Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Ruxolitinib auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien konnten keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ruxolitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden sedierenden Einfluss. Dennoch sollten Patienten, bei denen nach der Einnahme von Ruxolitinib Zentiva ein Schwindelgefühl auftritt, auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Myelofibrose
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie und Anämie.

Hämatologische Nebenwirkungen (alle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grade) umfassten Anämie (83,8%), Thrombozytopenie (80,5%) und Neutropenie (20,8%).

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie treten dosisabhängig auf.

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Blutergüsse (33,3%), andere Blutungen (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie) (24,3%) und Schwindel (21,9%).

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (40,7%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (31,5%) und Hypertriglyzeridämie (25,2%). In klinischen Phase-III-Studien zur MF wurden weder Hypertriglyzeridämie oder erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte als Nebenwirkungen der CTCAE-Grade 3 oder 4, noch erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte oder Hypercholesterinämie als Nebenwirkungen des CTCAE-Grads 4 beobachtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 30,0% der Patienten beobachtet.

Polycythaemia vera
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Anämie und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte.

Hämatologische Nebenwirkungen (alle CTCAE-Grade) umfassten Anämie (61,8%), Thrombozytopenie (25,0%) und Neutropenie (5,3%). Anämie und Thrombozytopenie der CTCAE-Grade 3 oder 4 wurden bei 2,9% bzw. 2,6% der Patienten berichtet.

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme (20,3%), Schwindel (19,4%) und Kopfschmerzen (17,9%).

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen (alle CTCAE-Grade), die als Nebenwirkungen identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (45,3%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (42,6%) und Hypercholesterinämie (34,7%). Es wurden weder erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte noch Hypercholesterinämie als Nebenwirkungen des CTCAE-Grads 4 beobachtet. Es wurde ein erhöhter Aspartat-Aminotransferase-Wert des CTCAE-Grads 4 beobachtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 19,4% der Patienten beobachtet.

Akute GvHD
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH2 und Kinder und Jugendliche aus REACH4) waren Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, Hypercholesterinämie und Thrombozytopenie.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Thrombozytopenie (85,2% bzw. 55,1%), Anämie (75,0% bzw. 70,8%) und Neutropenie (65,1% bzw. 70,0%). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 47,7% der Patienten in REACH2 und bei 45,8% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 31,3% bzw. 47,7% der Patienten in REACH2 und bei 14,6% bzw. 22,4% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 17,9% bzw. 20,6% der Patienten in REACH2 und bei 32,0% bzw. 22,0% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) waren Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV; 32,3% bzw. 31,4%), Sepsis (25,4% bzw. 9,8%), Harnwegsinfektionen (17,9% bzw. 9,8%), Hypertonie (13,4% bzw. 17,6%) und Übelkeit (16,4% bzw. 3,9%).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (54,9% bzw. 63,3%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,3% bzw. 50,0%) und Hypercholesterinämie (49,2% bzw. 61,2%). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte des Grades 3 bei 17,6% der Patienten in REACH2 und bei 27,3% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 29,4% der Patienten in REACH2 und bei 21,6% der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Chronische GvHD
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Anämie, Hypercholesterinämie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH3 und Kinder und Jugendliche aus REACH5) waren Neutropenie, Hypercholesterinämie und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Anämie (68,6% bzw. 49,1%), Neutropenie (36,2% bzw. 59,3%) und Thrombozytopenie (34,4% bzw. 35,2%). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 14,8% der Patienten in REACH3 und bei 17,0% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 9,5% bzw. 6,7% der Patienten in REACH3 und bei 17,3% bzw. 11,1% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 5,9% bzw. 10,7% der erwachsenen und jugendlichen Patienten in REACH3 und bei 7,7% bzw. 11,1% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) waren Hypertonie (15,0% bzw. 14,5%) und Kopfschmerzen (10,2% bzw. 18,2%).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) identifiziert wurden, waren Hypercholesterinämie (52,3% bzw. 54,9%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,2% bzw. 45,5%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (43,1% bzw. 50,9%). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden nicht-hämatologische Abweichungen des Grades 3 bei Patienten im pädiatrischen Pool berichtet, und zwar erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (14,9%) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (11,5%).

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 18,1% der Patienten in REACH3 und bei 14,5% der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Ruxolitinib bei MF-Patienten wurde anhand der Langzeitnachbeobachtungsdaten aus zwei Phase-III-Studien (COMFORT-I und COMFORT-II) bewertet. Darunter fallen Daten von Patienten, die von Beginn an in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (n=301), und von Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem Kontrollarm erhielten (n=156). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen für MF-Patienten basieren, betrug 30,5 Monate (Spanne 0,3 bis 68,1 Monate).

Die Sicherheit von Ruxolitinib bei PV-Patienten wurde anhand der Langzeitnachbeobachtungsdaten aus zwei Phase-III-Studien (RESPONSE, RESPONSE 2) bewertet. Darunter fallen Daten von Patienten, die von Beginn an in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (n=184), und von Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem Kontrollarm erhielten (n=156). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen für PV-Patienten basieren, betrug 41,7 Monate (Spanne 0,03 bis 59,7 Monate).

Die Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit akuter GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH2 und in der Phase-II-Studie REACH4 bewertet. REACH2 umfasste Daten von 201 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (n=152), und von Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem Arm mit der besten verfügbaren Therapie (*best available therapy*, BAT) erhielten (n=49). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 8,9 Wochen (Spanne 0,3 bis 66,1 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (6 Patienten in REACH2 und 45 Patienten in REACH4) lag die mediane Exposition bei 16,7 Wochen (Spanne 1,1 bis 48,9 Wochen).

Die Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit chronischer GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH3 und in der Phase-II-Studie REACH5 bewertet. REACH3 umfasste Daten von 226 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (n=165), und von Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem BAT-Arm erhielten (n=61). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 41,4 Wochen (Spanne 0,7 bis 127,3 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (10 Patienten in REACH3 und 45 Patienten in REACH5) lag die mediane Exposition bei 57,1 Wochen (Spanne 2,1 bis 155,4 Wochen).

Im klinischen Studienprogramm wurde der Schweregrad der Nebenwirkungen entsprechend der CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich oder invalidisierend, Grad 5 = Tod bedeutet.

Die Nebenwirkungen in den klinischen Studien zur MF und PV (Tabelle 6) und zur akuten und chronischen GvHD (Tabelle 7) sind entsprechend der MedDRA-Organsystemklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Organsystemklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, wobei die Nebenwirkungen, die am häufigsten vorkommen, zuerst aufgeführt werden. Außerdem wird der entsprechenden Häufigkeitskategorie jeder Nebenwirkung folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100),

selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 6 Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen, die in den Phase-III-Studien zur MF und PV berichtet wurden

Nebenwirkung	**Häufigkeitskategorie bei MF-Patienten**	**Häufigkeitskategorie bei PV-Patienten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Harnwegsinfektionen[d]	Sehr häufig	Sehr häufig
Herpes zoster[d]	Sehr häufig	Sehr häufig
Pneumonie	Sehr häufig	Häufig
Sepsis	Häufig	Gelegentlich
Tuberkulose	Gelegentlich	Nicht bekannt[e]
HBV-Reaktivierung	Nicht bekannt[e]	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[a,d]		
Anämie[a]		
CTCAE[c]-Grad 4 (< 6,5 g/dl)	Sehr häufig	Gelegentlich
CTCAE[c]-Grad 3 (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Sehr häufig	Häufig
Alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie[a]		
CTCAE[c]-Grad 4 (< 25 × 10^9/l)	Häufig	Gelegentlich
CTCAE[c]-Grad 3 (50 – 25 × 10^9/l)	Sehr häufig	Häufig
Alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie[a]		
CTCAE[c]-Grad 4 (< 0,5 × 10^9/l)	Häufig	Gelegentlich
CTCAE[c]-Grad 3 (< 1,0 – 0,5 × 10^9/l)	Häufig	Gelegentlich
Alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Häufig
Panzytopenie[a,b]	Häufig	Häufig
Blutung (jede Blutung einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutung, Blutergüsse und andere Blutungen)	Sehr häufig	Sehr häufig
Blutergüsse	Sehr häufig	Sehr häufig
Gastrointestinale Blutung	Sehr häufig	Häufig
Intrakranielle Blutung	Häufig	Gelegentlich
Andere Blutung (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie)	Sehr häufig	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypercholesterinämie[a] alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertriglyzeridämie[a] alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Sehr häufig

Gewichtszunahme	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Schwindel	Sehr häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erhöhte Lipasewerte, alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Obstipation	Sehr häufig	Sehr häufig
Flatulenz	Häufig	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen		
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte[a]		
CTCAE[c]-Grad 3 (> 5 × – 20 × ULN)	Häufig	Häufig
Alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte[a]		
Alle CTCAE[c]-Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig

[a] Häufigkeit beruht auf neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Abweichungen bei Laboruntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert.

[b] Panzytopenie ist definiert als ein in derselben Laboruntersuchung gleichzeitiges Auftreten eines Hämoglobinspiegels < 100 g/l, einer Thrombozytenzahl < 100×10^9/l und einer Neutrophilenzahl < $1{,}5 \times 10^9$/l (oder einer erniedrigten Zahl von weißen Blutkörperchen des Grades 2, wenn die Neutrophilenzahl nicht bestimmt wurde).

[c] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Version 3.0; Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich.

[d] Diese Nebenwirkungen werden im Text erläutert.

[e] Nebenwirkung beruht auf Erfahrungen nach der Zulassung.

Nach Behandlungsabbruch können bei MF-Patienten MF-Symptome, wie z. B. Fatigue, Knochenschmerzen, Fieber, Pruritus, Nachtschweiß, symptomatische Splenomegalie und Gewichtsverlust, erneut auftreten. In klinischen Studien zur MF kehrte der Gesamt-Symptomwert der MF-Symptome innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Therapie schrittweise wieder bis auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 7 Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur GvHD berichtet wurden

	Akute GvHD (REACH2)	**Akute GvHD (pädiatrischer Pool)**	**Chronische GvHD (REACH3)**	**Chronische GvHD (pädiatrischer Pool)**
Nebenwirkung	**Häufigkeits-kategorie**	**Häufigkeits-kategorie**	**Häufigkeits-kategorie**	**Häufigkeits-kategorie**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
CMV-Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE[3]-Grad ≥ 3	Sehr häufig	Häufig	Häufig	n/a[5]
Sepsis	Sehr häufig	Häufig	-[6]	-[6]
CTCAE-Grad ≥ 3[4]	Sehr häufig	Häufig	-[6]	-[6]
Harnwegsinfektionen	Sehr häufig	Häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
BK-Virus-Infektionen	-[6]	-[6]	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	-[6]	-[6]	Gelegentlich	n/a[5]

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Thrombozytopenie[1]	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie[1]	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie[1]	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
Panzytopenie[1,2]	Sehr häufig	Sehr häufig	-[6]	-[6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypercholesterinämie[1]	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	n/a[5]	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a[5]	Gelegentlich	Häufig
Gewichtszunahme	-[6]	-[6]	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	-[6]	-[6]	n/a[5]	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a[5]	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen				
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erhöhte Lipasewerte[1]	-[6]	-[6]	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	-[6]	-[6]	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	-[6]	-[6]	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Amylasewerte[1]	-[6]	-[6]	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	-[6]	-[6]	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	-[6]	-[6]	Häufig	n/a[5]
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	-[6]	-[6]
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a[5]	-[6]	-[6]
Obstipation	-[6]	-[6]	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	-[6]	-[6]	n/a[5]	n/a[5]
Leber- und Gallenerkrankungen				
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte[1]	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a[5]	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte[1]	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	Häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	n/a[5]	n/a[5]	Gelegentlich	n/a[5]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut[1]	-[6]	-[6]	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	-[6]	-[6]	Häufig	n/a[5]
CTCAE-Grad 4	-[6]	-[6]	Häufig	n/a[5]

Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erhöhte Kreatininwerte im Blut[1]	-[6]	-[6]	Sehr häufig	Häufig
CTCAE-Grad 3	-[6]	-[6]	Häufig	n/a[5]
CTCAE-Grad 4	-[6]	-[6]	n/a[5]	n/a[5]

[1] Häufigkeit beruht auf neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Abweichungen bei Laboruntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert.
[2] Panzytopenie ist definiert als ein in derselben Laboruntersuchung gleichzeitiges Auftreten eines Hämoglobinspiegels < 100 g/l, einer Thrombozytenzahl < 100×10^9/l und einer Neutrophilenzahl < $1,5 \times 10^9$/l (oder einer erniedrigten Zahl von weißen Blutkörperchen des Grades 2, wenn die Neutrophilenzahl nicht bestimmt wurde)
[3] CTCAE-Version 4.03
[4] Sepsis vom Grad ≥ 3 umfasst 20 (10%) Ereignisse vom Grad 5 in REACH2. Im pädiatrischen Pool gab es keine Ereignisse des Grades 5.
[5] nicht zutreffend (*not applicable*): keine Fälle berichtet
[6] „-“: keine nachgewiesene Nebenwirkung bei dieser Indikation

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie
In klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Eintreten der ersten Anämie des CTCAE-Grads 2 oder höher 1,5 Monate. Ein Patient (0,3%) brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab.

Bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, erreichte der mittlere Rückgang des Hämoglobins nach 8 bis 12 Wochen Therapie den Nadir von ungefähr 10 g/Liter unter dem Ausgangswert und erholte sich schrittweise, bis er einen Steady-State erreichte, der ungefähr 5 g/Liter unter dem Ausgangswert lag. Dieses Muster wurde bei Patienten unabhängig davon beobachtet, ob sie während der Therapie eine Transfusion erhalten hatten oder nicht.

In der randomisierten, placebokontrollierten COMFORT-I-Studie erhielten 60,6% der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten und 37,7% der mit Placebo behandelten MF-Patienten während der randomisierten Behandlung Erythrozytentransfusionen. In der COMFORT-II-Studie betrug der Anteil der Patienten, der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhielt, 53,4% in der Ruxolitinib-Gruppe und 41,1% in der Gruppe mit der besten verfügbaren Therapie.

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studien trat eine Anämie weniger häufig bei PV-Patienten als bei MF-Patienten auf (40,8% gegenüber 82,4%). In der PV-Population wurden Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 bei 2,7% berichtet, während die Häufigkeit bei MF-Patienten 42,56% betrug.

In den Phase-III-Studien zur akuten (REACH2) und chronischen (REACH3) GvHD wurden eine Anämie (alle Grade) bei 75,0% bzw. 68,6% der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 47,7% bzw. 14,8% der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter und chronischer GvHD wurden eine Anämie (alle Grade) bei 70,8% bzw. 49,1% der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 45,8% bzw. 17,0% der Patienten berichtet.

Thrombozytopenie
In den klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie bei den entsprechenden Patienten ungefähr 8 Wochen. Die Thrombozytopenie war nach einer Dosisreduktion oder -unterbrechung im Allgemeinen reversibel. Der mediane Zeitraum bis zu einer Erholung der Thrombozytenzahl auf mehr als 50×10^9/l lag bei 14 Tagen. Während der Randomisierungsphase wurden 4,7% der Patienten, die Ruxolitinib erhielten, und 4,0% der Patienten in den Kontrollgruppen Thrombozytentransfusionen verabreicht. Ein Behandlungsabbruch aufgrund einer Thrombozytopenie erfolgte bei 0,7% der Patienten, die Ruxolitinib erhielten, und bei 0,9% der Patienten in den Kontrollgruppen. Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 100×10^9/l und 200×10^9/l vor Behandlungsbeginn mit Ruxolitinib litten

im Vergleich zu Patienten mit einer Thrombozytenzahl > 200 × 10^9/l häufiger an einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie (64,2% gegenüber 38,5%).

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studien war die Rate der Patienten mit einer Thrombozytopenie bei PV-Patienten (16,8%) niedriger als bei MF-Patienten (69,8%). Die Häufigkeit einer schweren Thrombozytopenie (d. h. CTCAE-Grade 3 und 4) war bei PV-Patienten (2,7%) niedriger als bei MF-Patienten (11,6%).

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 bei 31,3% bzw. 47,7% der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 weniger häufig (5,9% bzw. 10,7%) als bei akuter GvHD. Die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 (14,6%) und Grad 4 (22,4%) war bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD geringer als in REACH2. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD war die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 und 4 niedriger (7,7% bzw. 11,1%) als bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD.

Neutropenie
In den klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie bei den entsprechenden Patienten 12 Wochen. Während der Randomisierungsphase wurde über ein Aussetzen der Behandlung oder eine Reduktion der Dosis aufgrund einer Neutropenie bei 1,0% der Patienten berichtet und 0,3% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund einer Neutropenie ab.

In der Randomisierungsphase der Phase-III-Studien mit PV-Patienten wurde eine Neutropenie bei 1,6% der Patienten berichtet, die Ruxolitinib erhielten, verglichen mit 7% der Patienten, die eine Vergleichsbehandlung erhielten. Im Ruxolitinib-Arm entwickelte ein Patient eine Neutropenie des CTCAE-Grades 4. Eine verlängerte Nachbeobachtung der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zeigte, dass 2 Patienten eine Neutropenie des CTCAE-Grades 4 entwickelten.

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Neutropenie Grad 3 und 4 bei 17,9% bzw. 20,6% der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Neutropenie Grad 3 und 4 weniger häufig (9,5% bzw. 6,7%) als bei akuter GvHD. Bei pädiatrischen Patienten betrug die Häufigkeit von Neutropenien Grad 3 und 4 bei akuter GvHD 32,0% bzw. 22,0% und bei chronischer GvHD 17,3% bzw. 11,1%.

Blutungen
In den pivotalen Phase-III-Studien zur MF wurde über Blutungen (einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutergüsse und anderer Blutungen) bei 32,6% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden und bei 23,2% der Patienten aus den Kontrollarmen berichtet (Placebo oder beste verfügbare Therapie). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 war für die mit Ruxolitinib behandelten Patienten und die Patienten aus den Kontrollarmen ähnlich (4,7% gegenüber 3,1%). Die Mehrzahl der Patienten mit Blutungen während der Behandlung berichtete über Blutergüsse (65,3%). Blutergüsse wurden bei Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich mit den Patienten aus den Kontrollarmen häufiger berichtet (21,3% gegenüber 11,6%). Intrakranielle Blutungen wurden bei 1% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und bei 0,9% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet. Gastrointestinale Blutungen wurden bei 5,0% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich zu 3,1% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet. Andere Blutungen (einschließlich Ereignisse wie Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie) wurden bei 13,3% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und bei 10,3% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet.

Während der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei MF stieg die kumulative Häufigkeit der Blutungsereignisse proportional zur Dauer der Nachbeobachtungszeit an. Blutergüsse waren die am häufigsten berichteten Blutungsereignisse (33,3%). Intrakranielle und gastrointestinale Blutungsereignisse wurden bei 1,3% bzw. 10,1% der Patienten berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studien mit PV-Patienten wurde über Blutungen (einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Blutergüsse und anderer Blutungen) bei 16,8% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 15,3% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 12,0% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet. Blutergüsse wurden bei 10,3% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 8,1% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 2,7% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet. Keine intrakraniellen oder gastrointestinalen Blutungen wurden bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, berichtet. Ein Patient, der mit Ruxolitinib behandelt wurde, erlitt eine Blutung Grad 3 (postprozedurale Blutung); keine Blutung Grad 4 wurde berichtet. Andere Blutungen (einschließlich Ereignisse wie Nasenbluten, postprozedurale Blutung, Zahnfleischbluten) wurden bei 8,7% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 6,3% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 6,7% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet.

Während der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei PV stieg die kumulative Häufigkeit der Blutungsereignisse proportional zur Dauer der Nachbeobachtungszeit an. Blutergüsse waren die am häufigsten berichteten Blutungsereignisse (17,4%). Intrakranielle und gastrointestinale Blutungsereignisse wurden bei 0,3% bzw. 3,5% der Patienten berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden Blutungen bei 25,0% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 22,0% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungsereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (5,9% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 6,7% im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (9,2% gegenüber 6,7%) und andere Blutungen (13,2% gegenüber 10,7%). Intrakranielle Blutungen wurden bei 0,7% der Patienten im BAT-Arm und bei keinem Patienten im Ruxolitinib-Arm berichtet. Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 23,5%. Bei ≥ 5% der Patienten wurden eine hämorrhagische Zystitis und Nasenbluten (jeweils 5,9%) berichtet. Bei pädiatrischen Patienten wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden Blutungen bei 11,5% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 14,6% im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungsereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (4,2% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 2,5% im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (1,2% gegenüber 3,2%) und andere Blutungen (6,7% gegenüber 10,1%). Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 9,1%. Bei den berichteten Ereignissen handelte es sich um Nasenbluten, Hämatochezie, Hämatom, postprozedurale Blutung und Hautblutung (jeweils 1,8%). Bei Patienten mit chronischer GvHD wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

Infektionen

In den pivotalen Phase-III-Studien zur MF wurden Infektionen der Harnwege der Grade 3 und 4 bei 1,0% der Patienten, Herpes zoster bei 4,3% der Patienten und Tuberkulose bei 1,0% der Patienten festgestellt. In klinischen Phase-III-Studien wurde bei 3,0% der Patienten über eine Sepsis berichtet. Eine verlängerte Nachbeobachtungszeit der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zeigte keine Tendenz zu einem Anstieg der Sepsisrate im Verlauf der Zeit.

In der Randomisierungsphase der Phase-III-Studien mit PV-Patienten wurde eine (0,5%) Harnwegsinfektion mit CTCAE-Grad 3 und keine mit Grad 4 berichtet. Die Herpes-zoster-Raten waren bei PV-Patienten (4,3%) und bei MF-Patienten (4,0%) ähnlich. Es wurde über eine postherpetische Neuralgie mit CTCAE-Grad 3 bei den PV-Patienten berichtet. Bei 0,5% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten wurde eine Pneumonie berichtet, verglichen mit 1,6% der Patienten, die eine Vergleichsbehandlung erhielten. Eine Sepsis oder Tuberkulose wurde bei keinem Patienten im Ruxolitinib-Arm berichtet.

Während der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei PV wurden folgende Infektionen häufig berichtet: Infektionen der Harnwege (11,8%), Herpes zoster (14,7%) und Pneumonien (7,1%).

Eine Sepsis wurde bei 0,6% der Patienten berichtet. Eine Tuberkulose wurde in der Langzeitnachbeobachtung bei keinem Patienten berichtet.

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 9,9% (3,3% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,7% (6,0% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 28,3% (9,3% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 24,0% (10,0% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 12,5% (11,1% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 8,7% (6,0% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Eine BK-Virus-Infektion wurde nur im Ruxolitinib-Arm bei 3 Patienten berichtet, darunter ein Ereignis vom Grad 3. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege bei 17,9% (6,5% Grad ≥ 3) der Patienten und CMV-Infektionen bei 32,3% (11,4% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Eine CMV-Infektion mit Organbeteiligung wurde bei sehr wenigen Patienten festgestellt; CMV-Kolitis, CMV-Enteritis und CMV-bedingte gastrointestinale Infektionen aller Grade wurden bei vier, zwei bzw. einem Patienten berichtet. Sepsis aller Grade, einschließlich septischer Schock, wurde bei 25,4% (21,9% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Harnwegsinfektionen und Sepsis wurden bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD weniger häufig berichtet (jeweils 9,8%) als bei erwachsenen und jugendlichen Patienten. CMV-Infektionen wurden bei 31,4% der pädiatrischen Patienten berichtet (5,9% Grad 3).

In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 8,5% (1,2% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3% (1,3% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. BK-Virus-Infektionen wurden bei 5,5% (0,6% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 1,3% der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 9,1% (1,8% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,8% (1,9% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 2,4% (2,4% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3% (5,7% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege und BK-Virus-Infektionen bei 9,3% (1,3% Grad ≥ 3) bzw. 4,9% (0,4% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen und Sepsis wurden bei 8,8% (1,3% Grad ≥ 3) bzw. 3,5% (3,5% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD wurden Harnwegsinfektionen bei 5,5% (1,8% Grad 3) der Patienten und BK-Virus-Infektionen bei 1,8% (kein Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen traten bei 7,3% (kein Grad ≥ 3) der Patienten auf.

Erhöhte Lipasewerte

In der Randomisierungsphase der RESPONSE-Studie war die Häufigkeit der Verschlechterung der Lipasewerte im Ruxolitinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm höher, was hauptsächlich auf die Unterschiede bei den Erhöhungen vom Grad 1 zurückzuführen ist (18,2% gegenüber 8,1%). Erhöhungen ≥ Grad 2 waren in den beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig. In der RESPONSE 2-Studie waren die Häufigkeiten im Ruxolitinib-Arm und dem Kontrollarm vergleichbar (10,8% gegenüber 8%). In der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei PV wurden bei 7,4% bzw. 0,9% der Patienten eine Erhöhung der Lipasewerte der Grade 3 bzw. 4 berichtet. Bei diesen Patienten wurden keine begleitenden Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis mit erhöhten Lipasewerten berichtet.

In den Phase-III-Studien bei MF wurden in den Studien COMFORT-I und COMFORT-II bei 18,7% bzw. 19,3% der Patienten in den Ruxolitinib-Armen hohe Lipasewerte berichtet, verglichen mit 16,6% bzw. 14,0% in den Kontrollarmen. Bei Patienten mit erhöhten Lipasewerten wurden keine begleitenden Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis berichtet.

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 19,7% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 12,5% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entsprechenden Anstiege vom Grad 3 (3,1% gegenüber 5,1%) und Grad 4 (0% gegenüber 0,8%) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 32,2% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 8,7% der Patienten und

Grad 4 bei 2,2% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei 20,4% der pädiatrischen Patienten berichtet (Grad 3 und 4: 8,5% bzw. 4,1%).

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 32,1% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 23,5% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entsprechenden Anstiege vom Grad 3 (10,6% gegenüber 6,2%) und Grad 4 (0,6% gegenüber 0%) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 35,9% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 9,5% der Patienten und Grad 4 bei 0,4% der Patienten beobachtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei pädiatrischen Patienten mit geringerer Häufigkeit (20,4%, Grad 3 und 4: 3,8% bzw. 1,9%) berichtet.

Erhöhter systolischer Blutdruck
In den pivotalen klinischen Phase-III-Studien zur MF wurde bei 31,5% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich zu 19,5% der Patienten in der Kontrollgruppe, bei mindestens einer Visite ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg oder mehr vom Ausgangswert festgehalten. In COMFORT-I (MF-Patienten) war der durchschnittliche Anstieg des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert 0 bis 2 mmHg unter Ruxolitinib im Vergleich zu einem Abfall um 2 bis 5 mmHg im Placeboarm. In COMFORT-II zeigten die Durchschnittswerte kleine Unterschiede zwischen den MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und den MF-Patienten, die in der Kontrollgruppe behandelt wurden.

In der randomisierten Phase der pivotalen Studie mit PV-Patienten stieg der mittlere systolische Blutdruck um 0,65 mmHg im Ruxolitinib-Arm, während er im BAT-Arm um 2 mmHg abnahm.

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche
Insgesamt 106 Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit GvHD wurden für die Sicherheit analysiert: 51 Patienten (45 Patienten in REACH4 und 6 Patienten in REACH2) in den Studien zur akuten GvHD und 55 Patienten (45 Patienten in REACH5 und 10 Patienten in REACH3) in den Studien zur chronischen GvHD. Das bei pädiatrischen Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, beobachtete Sicherheitsprofil war dem bei erwachsenen Patienten beobachteten ähnlich.

Ältere Patienten
Insgesamt 29 Patienten in der REACH2-Studie und 25 Patienten in der REACH3-Studie, die älter als 65 Jahre waren und mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden für die Sicherheit analysiert. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt und das Sicherheitsprofil von Patienten im Alter von über 65 Jahren entspricht im Wesentlichen dem von Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Ruxolitinib bekannt. Einzeldosen von bis zu 200 mg wurden bei vertretbarer akuter Verträglichkeit verabreicht. Bei wiederholter Gabe von höheren als den empfohlenen Dosen kommt es zu verstärkter Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Es sollte eine geeignete unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse die Elimination von Ruxolitinib erhöht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EJ01

Wirkmechanismus

Ruxolitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-assoziierten Kinasen (JAKs) JAK1 und JAK2 (IC_{50}-Werte von 3,3 nM bzw. 2,8 nM für JAK1- bzw. JAK2-Enzyme). Diese leiten die Signale einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Hämatopoese und die Immunfunktion wichtig sind.

MF und PV sind myeloproliferative Neoplasien, von denen bekannt ist, dass sie mit einer Dysregulation der JAK1- und JAK2-Signalwege in Verbindung stehen. Es wird angenommen, dass zu den Ursachen der Dysregulation unter anderem hohe Spiegel zirkulierender Zytokine, die den JAK-STAT-Signalweg aktivieren, Gain-of-Function-Mutationen wie z. B. JAK2V617F und die Ausschaltung negativer Kontrollmechanismen gehören. MF-Patienten weisen unabhängig vom JAK2V617F-Mutationsstatus eine Dysregulation der JAK-Signalwege auf. Aktivierende Mutationen in JAK2 (V617F oder Exon 12) liegen bei > 95% der PV-Patienten vor.

Ruxolitinib hemmt den JAK-STAT-Signalweg und die Zellproliferation von Zytokin-abhängigen Zellmodellen hämatologischer Malignome, aber auch die Proliferation von Ba/F3-Zellen, die durch die Expression des mutierten JAK2V617F-Proteins Zytokin-unabhängig geworden sind, wobei die IC_{50}-Werte im Bereich von 80 bis 320 nM liegen.

JAK-STAT-Signalwege sind an der Regulierung der Entwicklung, Proliferation und Aktivierung mehrerer Immunzelltypen beteiligt, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der GvHD haben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ruxolitinib hemmt die zytokininduzierte Phosphorylierung von STAT3 im Vollblut gesunder Probanden und von MF- und PV-Patienten. Ruxolitinib führte 2 Stunden nach der Gabe zu einer maximalen Hemmung der Phosphorylierung von STAT3, welche sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den MF-Patienten nach 8 Stunden fast wieder den Ausgangswert erreichte. Dies deutet darauf hin, dass sich weder die Ausgangssubstanz noch aktive Metaboliten ansammeln.

Erhöhte Ausgangswerte inflammatorischer Marker wie TNFα, IL-6 und CRP, die bei MF-Patienten mit unspezifischen Symptomen assoziiert sind, verringerten sich nach einer Behandlung mit Ruxolitinib. MF-Patienten wurden im Laufe der Behandlung nicht refraktär gegenüber den pharmakodynamischen Effekten von Ruxolitinib. Ähnlich zeigten sich auch bei PV-Patienten erhöhte Ausgangswerte inflammatorischer Marker, die sich nach einer Behandlung mit Ruxolitinib verringerten.

In einer umfassenden QT-Studie mit gesunden Probanden gab es keinen Hinweis auf eine QT/QTc-verlängernde Wirkung von Ruxolitinib bei Einzeldosen bis zu einer supratherapeutischen Dosierung von 200 mg. Dies deutet darauf hin, dass Ruxolitinib keine Wirkung auf die kardiale Repolarisation hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Myelofibrose
Zwei randomisierte Phase-III-Studien (COMFORT-I und COMFORT-II) wurden mit Patienten durchgeführt, die an MF (primäre MF, Post-Polycythaemia-vera-MF oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) erkrankt waren. In beiden Studien hatten Patienten eine tastbare Vergrößerung

der Milz mindestens 5 cm unterhalb des Rippenbogens und ein intermediäres Risiko 2 oder hohes Risiko entsprechend der Konsensus-Kriterien der *International Working Group* (IWG). Die Anfangsdosis von Ruxolitinib war abhängig von der Thrombozytenzahl. Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≤ 100×10^9/l waren für eine Teilnahme an den COMFORT-Studien nicht geeignet. 69 Patienten wurden jedoch in die EXPAND-Studie eingeschlossen, eine nicht-verblindete Phase-Ib-Dosisfindungsstudie bei Patienten mit MF (primäre MF, Post-Polycythaemia-vera-MF oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) und mit einer Thrombozytenzahl bei Beginn der Studie (*baseline*) zwischen ≥ 50 und < 100×10^9/l.

COMFORT-I war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 309 Patienten, die auf eine verfügbare Therapie nicht ansprachen oder für diese nicht in Frage kamen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, bei denen eine auf den Ausgangswert bezogene Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% in Woche 24, gemessen mit Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der Erhaltung der Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35%, bezogen auf den Ausgangswert, der Anteil an Patienten, bei denen bis Woche 24 eine auf den Ausgangswert bezogene Reduzierung des Gesamt-Symptomwertes um ≥ 50% sowie Änderungen des Gesamt-Symptomwertes (ermittelt mit dem modifizierten *MF Symptom Assessment Form* (MFSAF) Tagebuch v2.0) gemessen wurden, und das Gesamtüberleben.

COMFORT-II war eine nicht-verblindete, randomisierte Studie mit 219 Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Ruxolitinib im Vergleich mit der besten verfügbaren Therapie randomisiert. In der Gruppe mit der besten verfügbaren Therapie erhielten 47% der Patienten Hydroxycarbamid und 16% der Patienten erhielten Glukokortikoide. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, bei denen in Woche 48 eine auf den Ausgangswert bezogene Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35%, gemessen mit MRT oder CT, erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten, bei denen in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% erreicht wurde, sowie die Dauer der Erhaltung der Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% im Vergleich zum Ausgangswert.

In COMFORT-I und COMFORT-II waren sowohl die Demographie der Patienten zu Studienbeginn als auch die Krankheitsmerkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tabelle 8 Prozentualer Anteil der Patienten mit einer auf den Ausgangswert bezogenen Reduktion des Milzvolumens von ≥ 35% in Woche 24 in COMFORT-I und in Woche 48 in COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	beste verfügbare Therapie (N=72)
Zeitpunkt	Woche 24		Woche 48	
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95%-Konfidenz-Intervall	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	

Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe erreichte im Vergleich mit dem Ausgangswert eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% (Tabelle 8), unabhängig davon, ob eine JAK2V617F-Mutation vorlag (Tabelle 9) oder an welchem Subtyp der Krankheit (primäre MF, Post-Polycythaemia-vera-MF, Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) der Patient erkrankt war.

Tabelle 9 Prozentualer Anteil der Patienten mit einer auf den Ausgangswert bezogenen Reduktion des Milzvolumens von ≥ 35% nach JAK-Mutationsstatus (Safety Set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		beste verfügbare Therapie	
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 (%)
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35%	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Zeitpunkt	nach 24 Wochen				nach 48 Wochen			

Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen des Milzvolumens (Reduktion um ≥35%) auf eine Behandlung mit Ruxolitinib für mindestens 24 Wochen lag bei 89% in COMFORT-I und bei 87% in COMFORT-II; bei 52% der Patienten in COMFORT-II wurde ein Ansprechen der Milz für mindestens 48 Wochen beibehalten.

In COMFORT-I erreichten 45,9% der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe in Woche 24 eine auf den Ausgangswert bezogene Verbesserung von ≥ 50% des Gesamt-Symptomwertes (ermittelt mit Hilfe des MFSAF-Tagebuchs v2.0) im Vergleich zu 5,3% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$ im Chi-Quadrat-Test). In Woche 24 betrug die mittlere Änderung des allgemeinen Gesundheitszustand-Wertes (ermittelt über EORTC QLQ-C30) +12,3 unter Ruxolitinib und -3,4 unter Placebo ($p < 0,0001$).

In COMFORT-I lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,3 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 27,1% gegenüber 35,1% bei Patienten, die in den Placeboarm randomisiert wurden; HR 0,687; 95%-KI 0,459; 1,029; p=0,0668.

In COMFORT-I lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,7 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 44,5% (69 von 155 Patienten) gegenüber 53,2% (82 von 154) bei Patienten, die in den Placeboarm randomisiert wurden. Das Sterberisiko im Ruxolitinibarm war im Vergleich zum Placeboarm um 31% verringert (HR 0,69; 95%-KI 0,50; 0,96; p=0,025).

In COMFORT-II lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,7 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 19,9% gegenüber 30,1% bei Patienten, die in den Behandlungsarm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert wurden; HR 0,48; 95%-KI 0,28; 0,85; p=0,009. In beiden Studien basierten die niedrigeren Sterberaten, die im Ruxolitinibarm beobachtet wurden, hauptsächlich auf den Ergebnissen, die in den Post-Polycythaemia-vera- und Post-Essentielle-Thrombozythämie-Subgruppen gewonnen wurden.

In COMFORT-II lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,9 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 40,4% (59 von 146 Patienten) gegenüber 47,9% (35 von 73 Patienten) bei Patienten, die in den Behandlungsarm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert wurden. Das Sterberisiko im Ruxolitinibarm war im Vergleich zum BAT-Arm um 33% verringert (HR 0,67; 95%-KI 0,44; 1,02; p=0,062).

Polycythaemia vera

Eine randomisierte, nicht-verblindete, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie (RESPONSE) wurde mit 222 Patienten mit PV durchgeführt, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid aufwiesen, definiert anhand der Kriterien, die von der internationalen Arbeitsgruppe des *European LeukemiaNet* (ELN) veröffentlicht wurden. 110 Patienten wurden in den Ruxolitinibarm

und 112 Patienten in den Arm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert. Die Anfangsdosis Ruxolitinib betrug 10 mg zweimal täglich. Die Dosen wurden dann basierend auf der Verträglichkeit und Wirksamkeit individuell angepasst, mit einer maximalen Dosis von 25 mg zweimal täglich. Die BAT wurde vom Prüfarzt entsprechend den Bedürfnissen eines jeden Patienten ausgewählt und umfasste Hydroxycarbamid (59,5%), Interferon/pegyliertes Interferon (11,7%), Anagrelid (7,2%), Pipobroman (1,8%) und Beobachtung (15,3%).

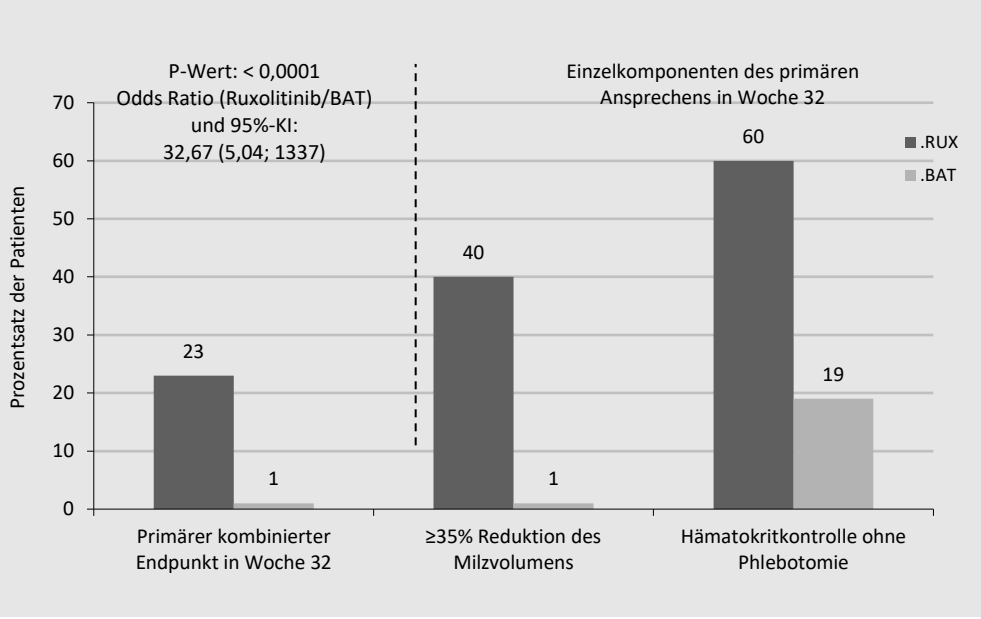
Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne 33 bis 90 Jahre). Die Patienten im Ruxolitinibarm hatten die PV-Diagnose seit 8,2 Jahren im Median und hatten zuvor seit circa 3 Jahren im Median Hydroxycarbamid erhalten. Die meisten Patienten (> 80%) hatten mindestens zwei Phlebotomien in den letzten 24 Wochen vor der Voruntersuchung erhalten. Vergleichende Daten zum Langzeitüberleben und zur Inzidenz von Krankheitskomplikationen fehlen.

Der primäre kombinierte Endpunkt war der Anteil der Patienten, die sowohl ein Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung (Hämatokrit-Kontrolle) und eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% gegenüber dem Ausgangswert in Woche 32 erreichten. Die Phlebotomie-Eignung war als ein Hämatokrit-Wert von > 45% definiert, d. h. mindestens 3 Prozentpunkte höher als der Ausgangs-Hämatokrit-Wert oder ein bestätigter Hämatokrit-Wert von > 48%, abhängig davon, welcher Wert niedriger war. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten und in Woche 48 progressionsfrei blieben, sowie der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission in Woche 32 erreichten.

Die Studie erreichte ihr primäres Studienziel und ein höherer Anteil der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe erreichte den kombinierten primären Endpunkt und jede seiner Einzelkomponenten. Signifikant mehr mit Ruxolitinib behandelte Patienten (23%) erreichten ein primäres Ansprechen ($p < 0,0001$), verglichen mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) (0,9%). Eine Hämatokrit-Kontrolle wurde bei 60% der Patienten im Ruxolitinib-Arm gegenüber 18,8% im BAT-Arm erreicht und eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% wurde bei 40% der Patienten im Ruxolitinib-Arm gegenüber 0,9% im BAT-Arm erreicht (Abbildung 1).

Auch die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte wurden erreicht. Der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission erreichten, betrug 23,6% unter Ruxolitinib gegenüber 8,0% unter BAT ($p=0,0013$) und der Anteil der Patienten, die ein dauerhaftes primäres Ansprechen in Woche 48 erreichten, betrug 20% unter Ruxolitinib und 0,9% unter BAT ($p < 0,0001$).

Abbildung 1 Patienten, die den primären Endpunkt und Komponenten des primären Endpunkts in Woche 32 erreichten



Die Symptomlast wurde mit Hilfe des MPN-SAF-Gesamt-Symptomwertes (TSS) in Form eines elektronischen Patiententagebuchs bewertet, das 14 Fragen umfasste. In Woche 32 erreichten 49% bzw. 64% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten eine Reduktion um ≥ 50% im TSS-14 bzw. TSS-5, verglichen mit nur 5% bzw. 11% der Patienten unter BAT.

Die Wahrnehmung eines Behandlungsnutzens wurde mit Hilfe des Patient Global Impression of Change (PGIC)-Fragebogens gemessen. 66% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten gegenüber 19% der mit BAT behandelten Patienten berichteten bereits vier Wochen nach Beginn der Behandlung eine Verbesserung. Die Verbesserung der Wahrnehmung des Behandlungsnutzens war auch in Woche 32 bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten höher (78% gegenüber 33%).

Zusätzliche Analysen wurden für die RESPONSE-Studie in Woche 80 und Woche 256 nach der Randomisierung durchgeführt, um die Dauerhaftigkeit des Ansprechens zu untersuchen. Von 25 Patienten, die in Woche 32 ein primäres Ansprechen erreicht hatten, waren 3 Patienten in Woche 80 und 6 Patienten in Woche 256 progredient. Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen von der 32. Woche bis zur 80. Woche bzw. 256. Woche betrug 92% bzw. 74% (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Dauerhaftigkeit des primären Ansprechens in der RESPONSE-Studie

	Woche 32	Woche 80	Woche 256
Primäres Ansprechen erreicht in Woche 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Patienten mit anhaltendem primären Ansprechen	n/a	22/25	19/25
Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes primäres Ansprechen	n/a	92%	74%
* Gemäß den Kriterien für den kombinierten Endpunkt des primären Ansprechens: Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung (Hämatokrit-Kontrolle) und Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% im Vergleich zum Ausgangswert. n/a: nicht zutreffend (*not applicable*)			

Eine zweite randomisierte, nicht-verblindete, aktiv kontrollierte Phase-IIIb-Studie (RESPONSE 2) wurde mit 149 Patienten mit PV durchgeführt, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid aufwiesen, aber keine tastbare Vergrößerung der Milz hatten. Der primäre Endpunkt, der definiert war als der Anteil der Patienten, die eine Hämatokrit-Kontrolle (Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung) in Woche 28 aufwiesen, wurde erreicht (62,2% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 18,7% im BAT-Arm). Der wichtigste sekundäre Endpunkt, der definiert war als der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission in Woche 28 aufwiesen, wurde ebenfalls erreicht (23,0% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 5,3% im BAT-Arm).

Graft-versus-Host-Erkrankung
Zwei randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studien untersuchten Ruxolitinib bei Patienten ab 12 Jahren mit akuter GvHD (REACH2) und chronischer GvHD (REACH3) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloSZT) und unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide und/oder andere systemische Therapien. Die Anfangsdosis von Ruxolitinib betrug 10 mg zweimal täglich.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung
In REACH2 wurden 309 Patienten mit akuter, Kortikosteroid-refraktärer GvHD Grad II bis IV randomisiert im Verhältnis 1:1 Ruxolitinib oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der akuten GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-

Refraktärität war definiert als Progression nach mindestens 3 Tagen, fehlendes Ansprechen nach 7 Tagen oder misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste Antithymozytenglobulin (ATG), extrakorporale Photopherese (EKP), mesenchymale Stromazellen (MSZ), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Etanercept oder Infliximab.

Zusätzlich zu Ruxolitinib oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltransplantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende Transfusionen erhalten. Gemäß den Leitlinien der Einrichtung wurde Ruxolitinib zusätzlich zur fortgesetzten Anwendung von Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Ciclosporin oder Tacrolimus und/oder topischen oder inhalativen Kortikosteroid-Therapien eingesetzt.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und CNI zur Behandlung der akuten GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen akute GvHD nur dann fortgeführt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der akuten GvHD) einer akuten GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter BAT konnten nach Tag 28 zu Ruxolitinib wechseln, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:

- Ansprechen gemäß Definition des primären Endpunkts (vollständiges Ansprechen [*complete response*, CR] oder teilweises Ansprechen [*partial response*, PR]) an Tag 28 nicht erreicht; ODER
- Verlust des Ansprechens nach Tag 28 und Progressionskriterien erfüllt, gemischtes Ansprechen oder kein Ansprechen, das eine neue zusätzliche systemische immunsupprimierende Behandlung der akuten GvHD erforderlich macht, UND
- keine Anzeichen/Symptome einer chronischen GvHD.

Das Ausschleichen von Ruxolitinib war bei Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung nach der Visite an Tag 56 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne 12 bis 73 Jahre). Die Studie umfasste 2,9% jugendliche, 59,2% männliche und 68,9% weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad der akuten GvHD war Grad II bei 34% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 34% der Patienten im BAT-Arm sowie Grad III bei 46% bzw. 47% der Patienten und Grad IV bei 20% bzw. 19% der Patienten.

Gründe für das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide in den Ruxolitinib- und BAT-Armen waren i) mangelndes Ansprechen nach 7-tägiger Behandlung mit Kortikosteroiden (46,8% bzw. 40,6%), ii) misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide (30,5% bzw. 31,6%) oder iii) Krankheitsprogression nach 3 Tagen Behandlung (22,7% bzw. 27,7%).

Unter allen Patienten waren die am häufigsten von der akuten GvHD betroffenen Organe die Haut (54,0%) und der untere Gastrointestinaltrakt (68,3%). Im Ruxolitinib-Arm hatten mehr Patienten eine akute GvHD mit Haut- (60,4%) und Leberbeteiligung (23,4%) als im BAT-Arm (Haut: 47,7% und Leber: 16,1%).

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die akute GvHD waren Kortikosteroide + CNI (49,4% im Ruxolitinib-Arm und 49,0% im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) an Tag 28, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit vollständigem Ansprechen (CR) oder teilweisem

Ansprechen (PR) ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischtem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien von Harris et al. (2016).

Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die an Tag 28 eine CR oder PR erreichten und die CR oder PR bis Tag 56 aufrechterhielten.

REACH2 erreichte ihr Hauptziel. Die ORR an Tag 28 der Behandlung war im Ruxolitinib-Arm (62,3%) größer als im BAT-Arm (39,4%). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Test $p < 0,0001$, zweiseitig, OR: 2,64; 95%-KI: 1,65; 4,22).

Im Ruxolitinib-Arm war außerdem der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (34,4%) größer als im BAT-Arm (19,4%).

Die ORR an Tag 28 betrug im Ruxolitinib-Arm 76% bei GvHD Grad II, 56% bei GvHD Grad III und 53% bei GvHD Grad IV und im BAT-Arm 51% bei GvHD Grad II, 38% bei GvHD Grad III und 23% bei GvHD Grad IV.

Unter den Non-Respondern an Tag 28 hatten 2,6% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 8,4% der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Die Gesamtergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 Gesamtansprechrate an Tag 28 in REACH2

	Ruxolitinib N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95%-KI**	**n (%)**	**95%-KI**
Gesamtansprechen	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95%-KI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-Wert (zweiseitig)	$p < 0,0001$			
Vollständiges Ansprechen	53 (34,4)		30 (19,4)	
Teilweises Ansprechen	43 (27,9)		31 (20,0)	

Auf der Grundlage der primären Datenanalyse erreichte die Studie ihren wichtigsten sekundären Endpunkt. Die dauerhafte ORR an Tag 56 betrug 39,6% (95%-KI: 31,8; 47,8) im Ruxolitinib-Arm und 21,9% (95%-KI: 15,7; 29,3) im BAT-Arm. Zwischen den beiden Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 2,38; 95%-KI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Der Anteil der Patienten mit CR betrug 26,6% im Ruxolitinib-Arm und 16,1% im BAT-Arm. Insgesamt wechselten 49 (31,6%) der Patienten, die zunächst in den BAT-Arm randomisiert wurden, in den Ruxolitinib-Arm.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
In REACH3 wurden 329 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Kortikosteroid-refraktärer chronischer GvHD randomisiert im Verhältnis 1:1 Ruxolitinib oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der chronischen GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-Refraktärität war definiert als fehlendes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach 7 Tagen, über 4 Wochen persistierende Krankheit oder zweimal misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste extrakorporale Photopherese (EKP), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Infliximab, Rituximab, Pentostatin, Imatinib oder Ibrutinib.

Zusätzlich zu Ruxolitinib oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltransplantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende

Transfusionen erhalten. Die fortgesetzte Anwendung von Kortikosteroiden und CNI wie Ciclosporin oder Tacrolimus und topische oder inhalative Kortikosteroid-Therapien waren je nach Leitlinien der Einrichtung zugelassen.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und/oder CNI zur Behandlung der chronischen GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen chronische GvHD nur dann fortgesetzt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der chronischen GvHD) einer chronischen GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter der BAT konnten ab Tag 169 aufgrund von Krankheitsprogression, gemischtem Ansprechen oder unverändertem Ansprechen aufgrund einer Toxizität der BAT oder einem Schub der chronischen GvHD zu Ruxolitinib wechseln.

Die Wirksamkeit bei Patienten beim Übergang von aktiver akuter GvHD zu chronischer GvHD ohne Ausschleichen von Kortikosteroiden und anderen systemischen Therapien ist nicht bekannt. Die Wirksamkeit bei akuter oder chronischer GvHD nach Infusion von Spenderlymphozyten und bei Patienten mit Unverträglichkeit der Steroidbehandlung ist nicht bekannt.

Das Ausschleichen von Ruxolitinib war nach der Visite an Tag 169 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 49 Jahre (Spanne 12 bis 76 Jahre). Die Studie umfasste 3,6% jugendliche, 61,1% männliche und 75,4% weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad bei Diagnose der Kortikosteroid-refraktären chronischen GvHD war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, wobei 41% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 45% der Patienten im BAT-Arm eine mittelschwere und 59% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 55% der Patienten im BAT-Arm eine schwere Erkrankung hatten.

Das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide im Ruxolitinib- bzw. BAT-Arm war charakterisiert durch i) mangelndes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach mindestens 7-tägiger Behandlung mit Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg Prednison-Äquivalente pro kg und Tag (37,6% bzw. 44,5%), ii) persistierende Krankheit nach 4 Wochen unter 0,5 mg/kg/Tag (35,2% bzw. 25,6%) oder iii) Kortikosteroid-Abhängigkeit (27,3% bzw. 29,9%).

Unter allen Patienten wiesen 73% und 45% der Patienten im Ruxolitinib-Arm eine Haut- bzw. Lungenbeteiligung auf, verglichen mit 69% bzw. 41% der Patienten im BAT-Arm.

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die chronische GvHD waren Kortikosteroide allein (43% im Ruxolitinib-Arm und 49% im BAT-Arm) sowie Kortikosteroide + CNI (41% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 42% im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die ORR an Tag 169, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit CR oder PR ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischtem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien der National Institutes of Health (NIH).

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das Überleben ohne Therapieversagen (*failure free survival*, FFS), ein zusammengesetzter Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt, der das zuerst auftretende der folgenden Ereignisse beinhaltet: i) Rezidiv oder erneutes Auftreten der Grunderkrankung oder Tod aufgrund der Grunderkrankung, ii) nicht-rezidivbedingte Mortalität oder iii) Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD.

REACH3 erreichte ihr Hauptziel. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Datenschnitt am 08. Mai 2020) war die ORR in Woche 24 im Ruxolitinib-Arm (49,7%) größer als im BAT-Arm (25,6%). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Test $p < 0,0001$, zweiseitig, OR: 2,99; 95%-KI: 1,86; 4,80). Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Unter den Non-Respondern an Tag 169 hatten 2,4% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 12,8% der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Tabelle 12 Gesamtansprechrate an Tag 169 in REACH3

	Ruxolitinib N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95%-KI**	**n (%)**	**95%-KI**
Gesamtansprechen	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95%-KI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-Wert (zweiseitig)	$p < 0,0001$			
Vollständiges Ansprechen	11 (6,7)		5 (3,0)	
Teilweises Ansprechen	71 (43,0)		37 (22,6)	

Der wichtigste sekundäre Endpunkt, FFS, zeigte für Ruxolitinib eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 63% gegenüber BAT (HR: 0,370; 95%-KI: 0,268; 0,510, $p < 0,0001$). Nach 6 Monaten war die Mehrzahl der FFS-Ereignisse die „Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD“ (die Wahrscheinlichkeit für dieses Ereignis betrug 13,4% im Ruxolitinib-Arm und 48,5% im BAT-Arm). Die Ergebnisse für „Rezidiv der Grunderkrankung“ und „nicht-rezidivbedingte Mortalität (*non-relapse mortality*, NRM)“ betrugen 2,46% bzw. 2,57% im Ruxolitinib-Arm und 9,19% bzw. 4,46% im BAT-Arm. Für die NRM allein wurde kein Unterschied in der kumulativen Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Ruxolitinib enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von MF und PV gewährt. Bei pädiatrischen GvHD-Patienten im Alter von über 2 Jahren werden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ruxolitinib durch Evidenz aus den randomisierten Phase-III-Studien REACH2 und REACH3 sowie der offenen, einarmigen Phase-II-Studien REACH4 und REACH5 unterstützt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Das einarmige Design lässt keine Rückschlüsse auf den Beitrag von Ruxolitinib zur Gesamtwirksamkeit zu.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung
In REACH4 wurden 45 pädiatrische Patienten mit akuter GvHD Grad II bis IV mit Ruxolitinib und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Ruxolitinib zu untersuchen. Die Patienten wurden je nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre, N=18], Gruppe 2 [≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, N=12], Gruppe 3 [≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, N=15] und Gruppe 4 [≥ 28 Tage bis < 2 Jahre, N=0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m^2 zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 24 Wochen lang oder bis zum Therapieabbruch behandelt. Ruxolitinib wurde entweder als 5-mg-Tablette oder als Kapsel/Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosteroiden nicht mehr als eine zusätzliche vorherige systemische Behandlung gegen akute GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen akute

GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der akuten GvHD). Zusätzlich zu Ruxolitinib wurden die Patienten mit systemischen Kortikosteroiden und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH4 erhielten 40 Patienten (88,9%) CNI als Begleittherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Ruxolitinib sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der akuten GvHD am Tag 28 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Ruxolitinib war ab der Visite an Tag 56 erlaubt.

62,2% (n=28) der Patienten waren männlich und 37,8% (n=17) weiblich. Insgesamt 27 Patienten (60,0%) hatten eine maligne Grunderkrankung, am häufigsten eine Leukämie (26 Patienten, 57,8%). Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH4 teilnahmen, hatten 13 (28,9%) eine therapienaive akute GvHD und 32 (71,1%) eine steroid-refraktäre akute GvHD. Bei Studienbeginn hatten 64,4% der Patienten eine akute GvHD vom Grad II, 26,7% eine vom Grad III und 8,9% eine vom Grad IV.

Die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) am Tag 28 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) betrug in REACH4 für alle Patienten 84,4% (90%-KI: 72,8; 92,5), wobei 48,9% der Patienten eine CR und 35,6% der Patienten eine PR aufwiesen. Bezogen auf den Krankheitsstatus vor der Behandlung lag die ORR am Tag 28 für die steroid-refraktären Patienten bei 90,6%.

Die Rate der dauerhaften ORR am Tag 56 (wichtigster sekundärer Endpunkt), gemessen am Anteil der Patienten, die am Tag 28 eine CR oder PR erreichten und diese am Tag 56 beibehielten, betrug 66,7% bei allen REACH4-Patienten und 68,8% bei steroid-refraktären Patienten.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
In REACH5 wurden 45 pädiatrische Patienten mit mittelschwerer oder schwerer chronischer GvHD mit Ruxolitinib und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Ruxolitinib zu untersuchen. Die Patienten wurden je nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre, N=22], Gruppe 2 [≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, N=16], Gruppe 3 [≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, N=7] und Gruppe 4 [≥ 28 Tage bis < 2 Jahre, N=0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m^2 zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 39 Zyklen/156 Wochen lang oder bis zum Therapieabbruch behandelt. Ruxolitinib wurde entweder als 5-mg-Tablette oder als Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosteroiden weitere vorherige systemische Behandlungen gegen chronische GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen chronische GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der chronischen GvHD). Zusätzlich zu Ruxolitinib durften die Patienten weiterhin mit systemischen Kortikosteroiden und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt werden und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH5 erhielten 23 Patienten (51,1%) CNI als Begleittherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Ruxolitinib sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der chronischen GvHD am Tag 169 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Ruxolitinib war ab der Visite an Tag 169 erlaubt.

64,4% (n=29) der Patienten waren männlich und 35,6% (n=16) weiblich. Bei 30 Patienten (66,7%) lag vor der Transplantation eine maligne Erkrankung vor, am häufigsten eine Leukämie (27 Patienten, 60%).

Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH5 teilnahmen, hatten 17 (37,8%) Patienten eine therapienaive chronische GvHD und 28 (62,2%) Patienten eine steroid-refraktäre chronische GvHD. Die Erkrankung war bei 62,2% der Patienten schwer und bei 37,8% der Patienten mittelschwer. Bei 31 (68,9%) Patienten war die Haut, bei 18 (40%) Patienten der Mund und bei 14 (31,1%) Patienten die Lunge mitbetroffen.

Die ORR an Tag 169 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) lag für alle pädiatrischen REACH5-Patienten bei 40% (90%-KI: 27,7; 53,3) und für steroid-refraktäre Patienten bei 39,3%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ruxolitinib ist gemäß dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) ein Klasse-I-Molekül mit einem hohen Permeationsvermögen, hoher Löslichkeit und raschen Auflösungsmerkmalen. In klinischen Studien wird Ruxolitinib nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht wird. Auf Grundlage einer Massen-Gleichgewichtsstudie beim Menschen wird die orale Resorption von Ruxolitinib als Ruxolitinib oder als Metaboliten, die sich durch einen First-Pass-Effekt bilden, mit 95% oder größer angegeben. Die mittlere C_{max} von Ruxolitinib und die Gesamtexposition (AUC) erhöhten sich bei Einzeldosen von 5 bis 200 mg proportional. Nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit kam es zu keinen klinisch relevanten Änderungen in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib. Bei Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit wurde die mittlere C_{max} mäßig reduziert (24%), während die mittlere AUC nahezu unverändert blieb (Anstieg um 4%).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt etwa 75 Liter bei MF- und PV-Patienten, 67,5 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 60,9 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer Körperoberfläche (KOF) unter 1 m^2 beträgt das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 30 Liter. Bei klinisch relevanten Ruxolitinib-Konzentrationen beträgt die Bindung an Plasmaproteine, vor allem Albumin, *in vitro* ungefähr 97%. Eine Ganzkörper-Radiographie-Studie an Ratten zeigte, dass Ruxolitinib die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet.

Biotransformation

Ruxolitinib wird hauptsächlich über CYP3A4 (> 50%), mit zusätzlicher Beteiligung von CYP2C9, metabolisiert. Die Ausgangssubstanz ist die vorherrschende Form im menschlichen Plasma, die etwa 60% des Wirkstoffs im Blutkreislauf darstellt. Zwei aktive Hauptmetaboliten sind im Plasma vorhanden, die 25% bzw. 11% der AUC der Ausgangssubstanz entsprechen. Diese Metaboliten besitzen die Hälfte bis ein Fünftel der auf JAK bezogenen pharmakologischen Aktivität der Ausgangssubstanz. Die Gesamtheit aller aktiven Metaboliten trägt mit 18% zum pharmakodynamischen Gesamteffekt von Ruxolitinib bei. *In-vitro*-Studien zufolge führt Ruxolitinib in klinisch relevanten Konzentrationen zu keiner Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 und ist kein potenter Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Ruxolitinib möglicherweise P-gp und BCRP hemmt.

Elimination

Ruxolitinib wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Ruxolitinib beträgt ungefähr 3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis

von [^{14}C]-markiertem Ruxolitinib bei gesunden erwachsenen Probanden erfolgte die Elimination hauptsächlich durch Metabolisierung, wobei 74% der Radioaktivität im Urin und 22% über die Fäzes ausgeschieden wurden. Weniger als 1% der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität war auf den unveränderten Wirkstoff zurückzuführen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität wurde in Studien mit Einzel- und Mehrfachdosen nachgewiesen.

Besondere Patientenpopulationen

Einfluss von Alter, Geschlecht und Ethnie
Basierend auf Studien bei gesunden Probanden wurde hinsichtlich des Geschlechts und der Ethnie kein relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib beobachtet.

Populationspharmakokinetik
In einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei MF-Patienten gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Alter oder Ethnie der Patienten. Bei MF-Patienten lag die vorhergesagte orale Clearance bei Frauen bei 17,7 l/h und bei Männern bei 22,1 l/h, bei einer interindividuellen Variabilität von 39%. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei PV-Patienten lag die Clearance bei PV-Patienten bei 12,7 l/h, bei einer interindividuellen Variabilität von 42%, und es gab keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Geschlecht, Alter oder Ethnie der Patienten. Die Clearance betrug 10,4 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 7,8 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD, bei einer interindividuellen Variabilität von 49%. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer KOF unter 1 m^2 lag die Clearance zwischen 6,5 und 7 l/h. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Untersuchung der GvHD-Patienten gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft der Patienten. Bei einer Dosis von 10 mg zweimal täglich war die Exposition bei GvHD-Patienten mit einer geringen KOF erhöht. Bei Probanden mit einer KOF von 1 m^2, 1,25 m^2 und 1,5 m^2 war die vorhergesagte mittlere Exposition (AUC) um 31%, 22% bzw. 12% höher als bei einem durchschnittlichen Erwachsenen (1,79 m^2).

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Ruxolitinib bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit MF und PV ist nicht nachgewiesen.

Wie bei erwachsenen Patienten mit GvHD wurde Ruxolitinib bei pädiatrischen Patienten mit GvHD nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren führte zu einer vergleichbaren Exposition wie eine Dosierung von zweimal täglich 10 mg bei Jugendlichen und Erwachsenen mit akuter und chronischer GvHD, was den Exposure-Matching-Ansatz bestätigt, der im Rahmen der Extrapolation angewendet wurde. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit akuter und chronischer GvHD wurde mittels des Exposure-Matching-Ansatzes eine Dosis von 8 mg/m^2 zweimal täglich vorgeschlagen.

Ruxolitinib wurde bei Kindern unter 2 Jahren mit akuter oder chronischer GvHD nicht untersucht. Daher wurden Modelle, die altersbedingte Aspekte bei jüngeren Patienten berücksichtigen, zur Vorhersage der Exposition bei diesen Patienten auf der Grundlage der Daten von erwachsenen Patienten verwendet.

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD ergab, dass die Clearance von Ruxolitinib mit abnehmender KOF abnimmt. Nach Korrektur des KOF-Effekts hatten andere demografische Faktoren wie Alter, Körpergewicht und Body-Mass-Index keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition von Ruxolitinib.

Nierenfunktionsstörung
Die Nierenfunktion wurde über die MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) und das Kreatinin im Urin bestimmt. Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade und bei solchen mit normaler Nierenfunktion die Ruxolitinib-Exposition vergleichbar. Allerdings tendierten die AUC-Werte der Ruxolitinib-Metaboliten im Plasma dazu, bei zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung anzusteigen, und sie waren bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen am deutlichsten erhöht. Es ist nicht bekannt, ob die erhöhte Metaboliten-Exposition ein Sicherheitsbedenken darstellt. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die ausschließliche Einnahme an Dialysetagen reduziert die Metaboliten-Exposition, aber auch den pharmakodynamischen Effekt, vor allem an den Tagen zwischen der Dialyse.

Leberfunktionsstörung
Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade war die mittlere AUC für Ruxolitinib bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um 87%, 28% bzw. 65% erhöht. Es war kein klarer Zusammenhang zwischen der AUC und dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung (gemäß Child-Pugh-Kriterien) erkennbar. Die terminale Eliminationshalbwertszeit war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit gesunden Probanden verlängert (4,1 bis 5,0 Stunden gegenüber 2,8 Stunden). Bei MF- und PV-Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisreduzierung von ungefähr 50% empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei GvHD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50% verringert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ruxolitinib wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität und in einer Studie zum kanzerogenen Potenzial untersucht. In Studien mit wiederholter Gabe waren Knochenmark, peripheres Blut und lymphatisches Gewebe Zielorgane der pharmakologischen Wirkung von Ruxolitinib. Bei Hunden wurden Infektionen beobachtet, die im Allgemeinen mit einer Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Im Rahmen einer Telemetrie-Studie an Hunden wurde eine unerwünschte Senkung des Blutdrucks zusammen mit einem Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, und in einer respiratorischen Studie an Ratten wurde eine unerwünschte Senkung im Minutenvolumen beobachtet. In den Hunde- und Rattenstudien waren die Dosisgrenzen (basierend auf ungebundenem C_{max}), bei denen es zu keinen schädlichen Wirkungen kam, 15,7-fach bzw. 10,4-fach höher als die für den Menschen maximal empfohlene Dosis von 25 mg zweimal täglich. Bei einer Bewertung der neuropharmakologischen Wirkungen von Ruxolitinib wurden keine Effekte beobachtet.

In Studien bei juvenilen Ratten hatte die Verabreichung von Ruxolitinib Auswirkungen auf das Wachstum und die Knochenmaße. Ein vermindertes Knochenwachstum wurde bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Neugeborenen), und bei ≥ 15 mg/kg/Tag, wenn die Behandlung an den Tagen 14 oder 21 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Kind von 1 bis 3 Jahren). Frakturen und ein vorzeitiges Absterben von Ratten wurden bei Dosen ≥ 30 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begonnen wurde. Basierend auf der freien AUC betrug die Exposition beim NOAEL (*no observed adverse effect level*) bei juvenilen Ratten, die bereits an Tag 7 nach der Geburt behandelt wurden, das 0,3-Fache der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich, während reduziertes Knochenwachstum und Frakturen bei Expositionen auftraten, die dem 1,5- bzw. 13-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich entsprachen. Die Auswirkungen waren im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Verabreichung früher nach der Geburt begonnen wurde. Abgesehen von der Knochenentwicklung waren die Auswirkungen von Ruxolitinib bei juvenilen Ratten ähnlich wie bei adulten Ratten. Juvenile Ratten reagieren empfindlicher als adulte Ratten auf die Toxizität von Ruxolitinib.

In Studien am Tier verringerte Ruxolitinib das fetale Gewicht und ließ den post-implantären Verlust ansteigen. An Ratten und Kaninchen konnte kein teratogener Effekt nachgewiesen werden. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde eine leicht verlängerte Trächtigkeitsdauer, eine reduzierte Zahl an Implantationsorten in der Gebärmutter und eine verringerte Zahl an geborenen Welpen beobachtet. Bei den Welpen wurden ein verringertes durchschnittliches initiales Körpergewicht und eine kurze Phase einer verringerten mittleren Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei säugenden Ratten wurden Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten mit einer 13-fach höheren Konzentration als in der mütterlichen Plasmakonzentration in die Milch abgegeben. Ruxolitinib war weder mutagen noch klastogen. Ruxolitinib zeigte im transgenen Tg-rasH2-Mausmodell keine kanzerogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hyprolose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ PCTFE/PVC-Aluminium-Blisterpackungen oder perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen.

- Packungsgrößen mit 14, 20, 56 oder 196 Tabletten oder Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten in Blisterpackungen.
- Packungsgrößen mit 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 oder 196 × 1 Tabletten oder Mehrfachpackungen mit 168 × 1 (3 Packungen mit je 56 × 1) Tabletten in perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Packungstypen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
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 Tabletten
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 Tabletten
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 Tabletten
EU/1/26/2076/031
EU/1/26/2076/032
EU/1/26/2076/033
EU/1/26/2076/034
EU/1/26/2076/035
EU/1/26/2076/036
EU/1/26/2076/037

EU/1/26/2076/038
EU/1/26/2076/039
EU/1/26/2076/040

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

14 Tabletten
20 Tabletten
56 Tabletten
196 Tabletten
14 × 1 Tabletten
20 × 1 Tabletten
56 × 1 Tabletten
196 × 1 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten
Mehrfachpackung: 168 × 1 (3 Packungen mit je 56 × 1) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEILPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

56 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.
56 × 1 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/007 56 Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva logo

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So





ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

14 Tabletten
20 Tabletten
56 Tabletten
196 Tabletten
14 × 1 Tabletten
20 × 1 Tabletten
56 × 1 Tabletten
196 × 1 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten
Mehrfachpackung: 168 × 1 (3 Packungen mit je 56× 1) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEILPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

56 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.
56 × 1 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/017 56 Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva logo

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

14 Tabletten
20 Tabletten
56 Tabletten
196 Tabletten
14 × 1 Tabletten
20 × 1 Tabletten
56 × 1 Tabletten
196 × 1 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten
Mehrfachpackung: 168 × 1 (3 Packungen mit je 56× 1) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEILPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

56 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.
56 × 1 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/027 56 Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva logo

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

14 Tabletten
20 Tabletten
56 Tabletten
196 Tabletten
14 × 1 Tabletten
20 × 1 Tabletten
56 × 1 Tabletten
196 × 1 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten
Mehrfachpackung: 168 × 1 (3 Packungen mit je 56× 1) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEILPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

56 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.
56 × 1 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2076/037 56 Tabletten (Mehrfachpackung)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 Tabletten (Mehrfachpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva logo

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So





B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten
Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten
Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten
Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind für Sie oder Ihr Kind bestimmt – in der Packungsbeilage steht jedoch nur „Sie“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ruxolitinib Zentiva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ruxolitinib Zentiva beachten?
3. Wie ist Ruxolitinib Zentiva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ruxolitinib Zentiva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ruxolitinib Zentiva und wofür wird es angewendet?

Ruxolitinib Zentiva enthält den Wirkstoff Ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva wird zur Behandlung erwachsener Patienten angewendet, die eine vergrößerte Milz haben oder an Symptomen im Zusammenhang mit Myelofibrose, einer seltenen Form von Blutkrebs, leiden.

Ruxolitinib Zentiva wird auch zur Behandlung erwachsener Patienten mit Polycythaemia vera angewendet, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Ruxolitinib Zentiva wird auch angewendet zur Behandlung von:
- Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 28 Tagen und Erwachsenen mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).
- Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten und Erwachsenen mit chronischer GvHD.

Es gibt zwei Formen der GvHD: eine als akute GvHD bezeichnete frühe Form, die normalerweise kurz nach der Transplantation auftritt und Haut, Leber und Magen-Darm-Trakt betreffen kann, und eine als chronische GvHD bezeichnete Form, die später, in der Regel Wochen bis Monate nach der Transplantation auftritt. Die chronische GvHD kann nahezu jedes Organ betreffen.

Wie Ruxolitinib Zentiva wirkt
Eine Vergrößerung der Milz ist eines der Hauptmerkmale der Myelofibrose. Myelofibrose ist eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der das Mark durch Narbengewebe ersetzt wird. Das krankhafte Mark kann nicht mehr ausreichend normale Blutzellen bilden. Dies führt zu einer merklichen Vergrößerung der Milz. Durch die Hemmung der Wirkung bestimmter Enzyme (sogenannte Janus-assoziierte Kinasen) kann Ruxolitinib Zentiva die Größe der Milz bei Patienten verkleinern, die an

Myelofibrose erkrankt sind, und Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Knochenschmerzen und Gewichtsverlust bei Patienten mit Myelofibrose lindern. Ruxolitinib Zentiva kann helfen, das Risiko schwerwiegender Blut- oder Gefäßerkrankungen zu reduzieren.

Die Polycythaemia vera ist eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der das Knochenmark zu viele rote Blutkörperchen bildet. Aufgrund der erhöhten Anzahl roter Blutkörperchen wird das Blut dickflüssiger. Durch die Hemmung bestimmter Enzyme (sogenannte Janus-assoziierte Kinasen, JAK1 und JAK2) kann Ruxolitinib Zentiva bei Patienten, die an Polycythaemia vera erkrankt sind, Symptome lindern, die Größe der Milz verkleinern und die Menge der gebildeten roten Blutkörperchen vermindern und somit möglicherweise das Risiko für schwerwiegende Komplikationen des Blutes oder der Gefäße reduzieren.

Die Graft-versus-Host-Erkrankung ist eine Komplikation, die nach Transplantationen auftritt, wenn bestimmte Zellen (T-Zellen) im Transplantat des Spenders (z. B. Knochenmark) die Zellen bzw. Organe des Empfängers nicht erkennen und angreifen. Durch die Hemmung bestimmter Enzyme (sogenannte Janus-assoziierte Kinasen, JAK1 und JAK2) lindert Ruxolitinib Zentiva die Anzeichen und Symptome akuter und chronischer Formen der Graft-versus-Host-Erkrankung, was zu einer Verbesserung der Erkrankung und dem Überleben der transplantierten Zellen führt.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Ruxolitinib Zentiva haben oder wissen wollen, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben worden ist, fragen Sie Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ruxolitinib Zentiva beachten?

Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes genau. Diese können von den allgemeinen Informationen, die in dieser Packungsbeilage enthalten sind, abweichen.

Ruxolitinib Zentiva darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Ruxolitinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ruxolitinib Zentiva einnehmen, wenn
- Sie irgendwelche Infektionen haben. Es kann notwendig sein, Ihre Infektion zu behandeln, bevor Sie mit der Einnahme von Ruxolitinib Zentiva beginnen.
- Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt mit jemandem standen, der Tuberkulose hat oder hatte. Ihr Arzt wird möglicherweise Tests durchführen, um herauszufinden, ob Sie Tuberkulose oder irgendwelche andere Infektionen haben.
- Sie jemals eine Hepatitis-B-Infektion hatten.
- Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben oder früher schon einmal gehabt haben, da Ihr Arzt möglicherweise eine andere Ruxolitinib Zentiva-Dosis verschreiben muss.
- Sie jemals Krebs, insbesondere Hautkrebs, hatten.
- Sie Herzprobleme haben oder hatten.
- Sie 65 Jahre alt oder älter sind. Patienten im Alter von 65 Jahren und älter können ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme, einschließlich Herzinfarkt, und einige Krebsarten haben.
- Sie Raucher sind oder in der Vergangenheit geraucht haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker während Ihrer Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva, wenn
- Sie Fieber, Schüttelfrost oder andere Symptome einer Infektion wahrnehmen.
- Sie unter chronischem Husten mit blutigem Auswurf, Fieber, nächtlichem Schwitzen und Gewichtsverlust (dies können Anzeichen einer Tuberkulose sein) leiden.

- Sie eines der folgenden Symptome haben oder eine Ihnen nahestehende Person bemerkt, dass Sie eines dieser Symptome haben: Verwirrtheit oder Schwierigkeiten beim Denken, Verlust des Gleichgewichts oder Schwierigkeiten beim Gehen, Unbeholfenheit, Schwierigkeiten beim Sprechen, verringerte Kraft oder Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers, verschwommenes Sehen und/oder Sehverlust. Das können Anzeichen einer schwerwiegenden Entzündung des Gehirns sein und Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen und Folgemaßnahmen empfehlen.
- Sie das Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Bläschenbildung (dies sind Anzeichen einer Gürtelrose) wahrnehmen.
- Sie irgendwelche Hautveränderungen haben. In diesem Fall ist möglicherweise eine weitere Beobachtung erforderlich, da bestimmte Hautkrebstypen (weißer Hautkrebs) berichtet wurden.
- Sie plötzliche Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schmerzen in der Brust oder im oberen Rücken, Schwellungen am Bein oder Arm, Schmerzen oder Empfindlichkeit im Bein oder Rötungen oder Verfärbungen am Bein oder Arm wahrnehmen, da dies Anzeichen für Blutgerinnsel in den Venen sein können.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren mit den Krankheiten Myelofibrose oder Polycythaemia vera bestimmt, da die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Zur Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung kann Ruxolitinib bei Patienten ab einem Alter von 28 Tagen angewendet werden. Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, sollten eine andere, ihrem Alter entsprechende Darreichungsform verwenden. Andere Arzneimittel, die Ruxolitinib enthalten, sind möglicherweise als Lösung zum Einnehmen erhältlich.

Einnahme von Ruxolitinib Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Während Sie Ruxolitinib Zentiva einnehmen, sollten Sie niemals mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, ohne vorher mit dem Arzt zu sprechen, der Ihnen Ruxolitinib Zentiva verschrieben hat. Dies gilt für verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie für pflanzliche oder alternative Arzneimittel.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt gegenüber Arzneimittel erwähnen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, weil er die Ruxolitinib Zentiva-Dosis möglicherweise anpassen muss:
- Einige Arzneimittel, mit denen Infektionen behandelt werden:
    - Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol und Voriconazol).
    - Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen (wie z. B. Clarithromycin, Telithromycin, Ciprofloxacin oder Erythromycin).
    - Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen, einschließlich HIV-Infektionen/AIDS (wie z. B. Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir).
    - Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C (Boceprevir, Telaprevir).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Nefazodon).
- Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck (Hypertonie) und Engegefühl, Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust (chronischer Angina pectoris) (Mibefradil oder Diltiazem).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Sodbrennen (Cimetidin).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen (Avasimib).
- Arzneimittel zur Behandlung von Krämpfen und Anfällen (Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital und andere Antiepileptika).
- Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose (TB) (Rifabutin oder Rifampicin).
- Ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depression (Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob etwas davon auf Sie zutrifft.

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung
Schwangerschaft
- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- Nehmen Sie Ruxolitinib Zentiva nicht während der Schwangerschaft ein (siehe Abschnitt 2 „Ruxolitinib Zentiva darf nicht eingenommen werden“).

Stillzeit
- Während der Einnahme von Ruxolitinib Zentiva darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 2 „Ruxolitinib Zentiva darf nicht eingenommen werden“). Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Empfängnisverhütung
- Die Einnahme von Ruxolitinib Zentiva wird Frauen, die schwanger werden könnten und keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie eine geeignete Verhütungsmethode anwenden können, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva zu vermeiden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva schwanger werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Wenn Sie sich nach der Einnahme von Ruxolitinib Zentiva müde oder schwindelig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Ruxolitinib Zentiva enthält Lactose und Natrium
Ruxolitinib Zentiva enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Ruxolitinib Zentiva erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ruxolitinib Zentiva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird vor Beginn und während Ihrer Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva Bluttests durchführen, um die beste Dosis zu ermitteln und zu erkennen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und ob Ruxolitinib Zentiva unerwünschte Wirkungen hat. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen. Ihr Arzt wird vor Beginn und während Ihrer Behandlung mit Ruxolitinib Zentiva sorgfältig überprüfen, ob Anzeichen oder Symptome einer Infektion bei Ihnen vorliegen.

Myelofibrose
- Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 20 mg zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich.

Polycythaemia vera
- Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich.

Akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
- Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg zweimal täglich.

- Kinder ab 12 Jahre, Jugendliche und Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg zweimal täglich.

Andere Arzneimittel, die Ruxolitinib enthalten, sind möglicherweise in Form einer Lösung zum Einnehmen für Kinder unter 6 Jahren und für Patienten erhältlich, die Schwierigkeiten haben, die ganze Tablette zu schlucken.

Sie sollten Ruxolitinib Zentiva jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen, entweder mit oder unabhängig von den Mahlzeiten.

Ihr Arzt wird Ihnen stets mitteilen, wie viele Tabletten Ruxolitinib Zentiva Sie genau einnehmen müssen.

Sie sollten Ruxolitinib Zentiva so lange einnehmen, wie Ihr Arzt dies mit Ihnen abspricht.

Wenn Sie eine größere Menge von Ruxolitinib Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich mehr Ruxolitinib Zentiva eingenommen haben, als Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Einnahme von Ruxolitinib Zentiva vergessen haben
Wenn Sie vergessen haben, Ruxolitinib Zentiva einzunehmen, nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen von Ruxolitinib Zentiva sind leicht bis mäßig und verschwinden im Allgemeinen während der Behandlung nach ein paar Tagen oder Wochen.

Myelofibrose und Polycythaemia vera

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.
Suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, bevor Sie die nächste geplante Dosis einnehmen, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:
Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- jedes Anzeichen von Blutungen im Magen-Darm-Trakt, wie etwa schwarzer oder blutiger Stuhl oder Erbrechen von Blut
- unerwartete blaue Flecken und/oder Blutungen, ungewöhnliche Müdigkeit, Kurzatmigkeit während körperlicher Anstrengung oder im Ruhezustand, ungewöhnlich blasse Hautfarbe oder häufige Infektionen – mögliche Symptome einer Erkrankung des Blutes
- Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Bläschenbildung – mögliche Symptome einer Gürtelrose (*Herpes zoster*)
- Fieber, Schüttelfrost oder andere Symptome einer Infektion
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*), niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (*Neutropenie*) oder niedrige Anzahl von Blutplättchen (*Thrombozytopenie*)

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- jedes Anzeichen von Blutungen im Gehirn, wie etwa plötzliche Bewußtseinsstörungen, anhaltende Kopfschmerzen, Benommenheit, Kribbeln, Schwäche oder Lähmung

Andere Nebenwirkungen
Andere mögliche Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Wenn Sie diese Nebenwirkungen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- hohe Cholesterinwerte oder hohe Fettspiegel im Blut (*Hypertriglyzeridämie*)
- ungewöhnliche Werte bei Leberfunktionstests
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Harnwegsinfektionen
- Gewichtszunahme
- Fieber, Husten, schweres oder schmerzhaftes Atmen, Keuchen, Schmerzen im Brustbereich beim Atmen – mögliche Anzeichen einer Pneumonie
- hoher Blutdruck (*Hypertonie*), der auch die Ursache für Schwindel und Kopfschmerzen sein kann
- Verstopfung
- hohe Lipasewerte im Blut

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- verringerte Anzahl aller drei Arten von Blutzellen: rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen (*Panzytopenie*)
- häufige Blähungen (*Flatulenz*)

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
- Tuberkulose
- erneutes Auftreten einer Hepatitis-B-Infektion (welche folgende Symptome verursachen kann: Gelbfärbung der Haut und der Augen, dunkelbraun gefärbter Urin, rechtsseitige Bauchschmerzen, Fieber und Übelkeit oder Krankheitsgefühl).

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, bevor Sie die nächste geplante Dosis einnehmen, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Anzeichen von Infektionen mit Fieber in Verbindung mit:
  - Muskelschmerzen, Hautrötung und/oder Schwierigkeiten beim Atmen (*Cytomegalievirus-Infektion*)
  - Schmerzen beim Wasserlassen (Harnwegsinfektion)
  - schneller Herzschlag, Verwirrtheit und schnelles Atmen (Sepsis, eine Erkrankung, die mit einer Infektion und einer ausgedehnten Entzündung einhergeht)
- häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre
- spontane Blutungen oder Blutergüsse – mögliche Symptome einer Thrombozytopenie, die durch eine niedrige Anzahl von Blutplättchen verursacht wird

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Kopfschmerzen
- hoher Blutdruck (*Hypertonie*)
- abnormale Werte bei Blutuntersuchungen, einschließlich:
  - hohe Lipase- und/oder Amylasewerte
  - hohe Cholesterinwerte
  - abnormale Leberfunktion
  - erhöhte Werte eines Muskelenzyms (erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut)

  - erhöhte Werte von Kreatinin, einem Enzym, das auf eine Funktionsstörung der Nieren hinweisen kann
  - niedrige Anzahl aller drei Arten von Blutzellen: rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen (*Panzytopenie*)
- Übelkeit
- Müdigkeit, Erschöpfung, blasse Haut – mögliche Symptome einer Anämie, die durch eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen verursacht wird

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Fieber, Muskelschmerzen, Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, verschwommenes Sehen, Husten, Erkältung oder Schwierigkeiten beim Atmen – mögliche Symptome einer Infektion mit dem BK-Virus
- Gewichtszunahme
- Verstopfung

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ruxolitinib Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ruxolitinib Zentiva enthält
- Der Wirkstoff in Ruxolitinib Zentiva ist Ruxolitinib.
- Jede 5-mg-Tablette Ruxolitinib Zentiva enthält 5 mg Ruxolitinib.
- Jede 10-mg-Tablette Ruxolitinib Zentiva enthält 10 mg Ruxolitinib.
- Jede 15-mg-Tablette Ruxolitinib Zentiva enthält 15 mg Ruxolitinib.
- Jede 20-mg-Tablette Ruxolitinib Zentiva enthält 20 mg Ruxolitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium, Hyprolose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Wie Ruxolitinib Zentiva aussieht und Inhalt der Packung
Ruxolitinib Zentiva 5 mg Tabletten sind weiße bis cremefarbene, runde Tabletten mit der Prägung „5“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg Tabletten sind weiße bis cremefarbene, runde Tabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg Tabletten sind weiße bis cremefarbene, längliche Tabletten mit der Prägung „15“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einer Breite von etwa 7 mm und einer Länge von etwa 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg Tabletten sind weiße bis cremefarbene, längliche Tabletten mit der Prägung „20“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einer Breite von etwa 7,4 mm und einer Länge von etwa 16,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva-Tabletten sind erhältlich in PVC/ PCTFE/PVC-Aluminium-Blisterpackungen oder perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen

- Packungsgrößen mit 14, 20, 56 oder 196 Tabletten oder Mehrfachpackungen bestehend aus 3 Packungen mit je 56 Tabletten in Blisterpackungen.
- Packungsgrößen mit 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 oder 196 × 1 Tabletten oder Mehrfachpackungen mit 168 × 1 (3 Packungen mit je 56 × 1) Tabletten in perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Packungsarten in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.