ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 67,87 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 135,74 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 203,62 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 271,49 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
Λευκά έως υπόλευκα δισκία, στρογγυλά, με χαραγμένο το «5» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με διάμετρο περίπου 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
Λευκά έως υπόλευκα δισκία, στρογγυλά, με χαραγμένο το «10» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με διάμετρο περίπου 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
Λευκά έως υπόλευκα δισκία, παραλληλόγραμμα, με χαραγμένο το «15» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με πλάτος περίπου 7 mm και μήκος περίπου 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία
Λευκά έως υπόλευκα δισκία, παραλληλόγραμμα, με χαραγμένο το «20» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με πλάτος περίπου 7,4 mm και μήκος περίπου 16,5 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μυελοΐνωση (MF)
Το Ruxolitinib Zentiva ενδείκνυται για τη θεραπεία σχετικής με τη νόσο σπληνομεγαλίας ή συμπτωμάτων, σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοΐνωση (επίσης γνωστή ως χρόνια ιδιοπαθής μυελοΐνωση), μυελοΐνωση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή μυελοΐνωση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση.

Αληθής πολυκυτταραιμία (PV)
Το Ruxolitinib Zentiva ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία που παρουσιάζουν αντοχή ή δυσανεξία στην υδροξυουρία.

Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)

Οξεία GvHD
Το Ruxolitinib Zentiva ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 28 ημερών και άνω με οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ή άλλες συστηματικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Χρόνια GvHD
Το Ruxolitinib Zentiva ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με χρόνια νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ή άλλες συστηματικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρες αιμοδιάγραμμα που θα περιλαμβάνει το συνολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου.

Πλήρης γενική αίματος περιλαμβανομένου του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 2 έως 4 εβδομάδες μέχρι να σταθεροποιηθούν οι δόσεις του Ruxolitinib Zentiva και εν συνεχεία όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Δόση έναρξης
Μυελοΐνωση (MF)
Η συνιστώμενη αρχική δόση Ruxolitinib Zentiva στην MF βασίζεται στον αριθμό αιμοπεταλίων (βλ. Πίνακα 1):

Πίνακας 1 Δόση έναρξης στη μυελοΐνωση

Αριθμός αιμοπεταλίων	**Δόση έναρξης**
Μεγαλύτερος από 200.000/mm^3	20 mg δύο φορές την ημέρα
100.000 έως 200.000/mm^3	15 mg δύο φορές την ημέρα
75.000 έως μικρότερος από 100.000/mm^3	10 mg δύο φορές την ημέρα
50.000 έως μικρότερος από 75.0000/mm^3	5 mg δύο φορές την ημέρα

Αληθής πολυκυτταραιμία (PV)
Η συνιστώμενη αρχική δόση Ruxolitinib Zentiva στην PV είναι 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)
Η συνιστώμενη αρχική δόση Ruxolitinib Zentiva στην οξεία και χρόνια GvHD βασίζεται στην ηλικία (βλ. Πίνακες 2 και 3):

Πίνακας 2 Δόσεις έναρξης στην οξεία νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή

Ηλικιακή ομάδα	**Δόση έναρξης**
12 ετών και άνω	10 mg δύο φορές την ημέρα
6 ετών έως κάτω των 12 ετών	5 mg δύο φορές την ημέρα
28 ημερών έως κάτω των 6 ετών	8 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα

Πίνακας 3 Δόσεις έναρξης στη χρόνια νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή

Ηλικιακή ομάδα	**Δόση έναρξης**
12 ετών και άνω	10 mg δύο φορές την ημέρα
6 ετών έως κάτω των 12 ετών	5 mg δύο φορές την ημέρα
6 μηνών έως κάτω των 6 ετών	8 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα

Αυτές οι δόσεις έναρξης στη GvHD μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς οι οποίοι μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα.

Τα δισκία Ruxolitinib Zentiva δεν είναι κατάλληλα για ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα και για παιδιά μικρότερα των 6 ετών. Άλλα σκευάσματα μπορεί να είναι διαθέσιμα με άλλες εμπορικές ονομασίες για ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα. Ανατρέξτε στις πληροφορίες προϊόντος του αντίστοιχου σκευάσματος για οδηγίες σχετικά με τις δόσεις έναρξης.

Το Ruxolitinib Zentiva μπορεί να προστεθεί στα κορτικοστεροειδή και/ή στους αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs).

Τροποποιήσεις δόσης
Οι δόσεις μπορούν να τιτλοποιηθούν σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Μυελοΐνωση και αληθής πολυκυτταραιμία
Στην περίπτωση που η αποτελεσματικότητα θεωρείται ανεπαρκής και τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων είναι επαρκή, τότε οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 5 mg δύο φορές την ημέρα, έως τη μέγιστη δόση των 25 mg δύο φορές την ημέρα.

Η αρχική δόση δεν θα πρέπει να αυξάνεται εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας και εν συνεχεία σε διαστήματα όχι μικρότερα των 2 εβδομάδων.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται για αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mm^3 ή για απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 500/mm^3. Στην PV, η θεραπεία θα πρέπει επίσης να διακόπτεται προσωρινά όταν η αιμοσφαιρίνη είναι κάτω από 8 g/dl. Μετά την επαναφορά των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων πάνω από τα επίπεδα αυτά, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει πάλι στα 5 mg δύο φορές την ημέρα και να αυξηθεί βαθμιαία με βάση προσεκτική παρακολούθηση πλήρους αιματολογικής εξέτασης, περιλαμβανομένου του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης στην περίπτωση που ο αριθμός αιμοπεταλίων μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4, έχοντας ως στόχο την αποφυγή διακοπών της δόσης εξαιτίας θρομβοπενίας.

Πίνακας 4 Δοσολογική σύσταση για ασθενείς με MF και θρομβοπενία

	Δόση κατά τη μείωση των αιμοπεταλίων				
	25 mg δύο φορές την ημέρα	20 mg δύο φορές την ημέρα	15 mg δύο φορές την ημέρα	10 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός αιμοπεταλίων	**Νέα δόση**				
100.000 έως <125.000/mm^3	20 mg δύο φορές την ημέρα	15 mg δύο φορές την ημέρα	Καμία αλλαγή	Καμία αλλαγή	Καμία αλλαγή
75.000 έως <100.000/mm^3	10 mg δύο φορές την ημέρα	10 mg δύο φορές την ημέρα	10 mg δύο φορές την ημέρα	Καμία αλλαγή	Καμία αλλαγή
50.000 έως <75.000/mm^3	5 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα	5 mg δύο φορές την ημέρα	Καμία αλλαγή
Μικρότερος από 50.000/mm^3	Διακοπή	Διακοπή	Διακοπή	Διακοπή	Διακοπή

Στην PV, το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται εάν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από τα 12 g/dl και συνιστάται εάν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από τα 10 g/dl.

Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
Μειώσεις στη δόση και προσωρινές διακοπές της θεραπείας μπορεί να κριθούν αναγκαίες σε ασθενείς με GvHD με θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ή αυξημένη ολική χολερυθρίνη μετά από συνήθη υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων, αντιλοιμώδων θεραπειών και μεταγγίσεων. Συνιστάται μια μείωση επιπέδου μιας δόσης (10 mg δύο φορές την ημέρα σε 5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα σε 5 mg μια φορά την ημέρα). Στους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν το Ruxolitinib Zentiva 5 mg μια φορά την ημέρα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Λεπτομερείς δοσολογικές συστάσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Δοσολογικές συστάσεις κατά τη θεραπεία με ρουξολιτινίμπη για ασθενείς με GvHD και θρομβοπενία, ουδετεροπενία ή αυξημένη ολική χολερυθρίνη

Εργαστηριακή παράμετρος	**Δοσολογική σύσταση**
Αριθμός αιμοπεταλίων <20.000/mm^3	Μειώστε το Ruxolitinib Zentiva κατά ένα επίπεδο δόσης. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ≥20.000/mm^3 μέσα σε επτά ημέρες, η δόση μπορεί να αυξηθεί στην αρχική δόση, διαφορετικά διατηρήστε τη μειωμένη δόση.
Αριθμός αιμοπεταλίων <15.000/mm^3	Διακόψτε το Ruxolitinib Zentiva μέχρι ο αριθμός αιμοπεταλίων ≥20.000/mm^3, ακολούθως συνεχίστε με χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου.
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) ≥500/mm^3 μέχρι <750/mm^3	Μειώστε το Ruxolitinib Zentiva κατά ένα επίπεδο δόσης. Επαναφορά στο αρχικό επίπεδο δόσης εάν ANC >1.000/mm^3.
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων <500/mm^3	Διακόψτε το Ruxolitinib Zentiva μέχρι ANC >500/mm^3, ακολούθως συνεχίστε με χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου. Εάν ANC >1.000/mm^3, μπορεί να γίνει επαναφορά στο αρχικό επίπεδο δόσης.

Εργαστηριακή παράμετρος	**Δοσολογική σύσταση**
Αύξηση ολικής χολερυθρίνης που δεν προκλήθηκε από τη GvHD (χωρίς GvHD ήπατος)	>3,0 to 5,0 × ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN): Συνεχίστε το Ruxolitinib Zentiva σε μια χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου μέχρι ≤3,0 × ULN.
	>5,0 έως 10,0 × ULN: Διακόψτε το Ruxolitinib Zentiva έως και 14 ημέρες μέχρι η ολική χολερυθρίνη ≤3,0 × ULN. Εάν η ολική χολερυθρίνη ≤3,0 × ULN, μπορεί να γίνει επαναφορά στην τρέχουσα δόση. Εάν όχι ≤3,0 × ULN μετά από 14 ημέρες, συνεχίστε με μειωμένη δόση ενός επιπέδου.
	>10,0 × ULN: Διακόψτε το Ruxolitinib Zentiva μέχρι η ολική χολερυθρίνη ≤3,0 × ULN, μετά συνεχίστε με χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου.
Αύξηση ολικής χολερυθρίνης που προκλήθηκε από τη GvHD (GvHD ήπατος)	>3,0 × ULN: Συνεχίστε το Ruxolitinib Zentiva σε μια χαμηλότερη δόση ενός επιπέδου μέχρι η ολική χολερυθρίνη ≤3,0 × ULN.

Προσαρμογή δόσης με συγχορηγούμενους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διπλούς αναστολείς του CYP2C9/3A4
Όταν η ρουξολιτινίμπη χορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διπλούς αναστολείς των ενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη), η μονάδα δόσης της ρουξολιτινίμπης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση ρουξολιτινίμπης με δόσεις φλουκοναζόλης μεγαλύτερες των 200 mg την ημέρα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min), η συνιστώμενη αρχική δόση σύμφωνα με τον αριθμό αιμοπεταλίων για ασθενείς με MF, PV και GvHD θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρουξολιτινίμπη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όσον αφορά στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τον προσδιορισμό των βέλτιστων δοσολογικών επιλογών για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές προσομοιώσεις με βάση τα δεδομένα που διατίθενται σε αυτόν τον πληθυσμό υποδεικνύουν ότι η αρχική δόση για τους ασθενείς με MF και ESRD που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση είναι μια εφάπαξ δόση των 15 έως 20 mg ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους, μετά την ολοκλήρωση της αιμοδιύλισης και μόνο την ημέρα της αιμοδιύλισης. Για τους ασθενείς με MF και αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 100.000/mm^3 και 200.000/mm^3 η συνιστώμενη δοσολογία είναι μια εφάπαξ δόση των 15 mg. Μια εφάπαξ δόση των 20 mg ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους συνιστάται για τους ασθενείς με MF και αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/mm^3. Οι επόμενες δόσεις (εφάπαξ δόση ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους) θα πρέπει να χορηγούνται μόνο κατά τις ημέρες τις αιμοδιύλισης μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για ασθενείς με PV και ESRD που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση είναι εφάπαξ δόση των 10 mg ή δύο δόσεις των 5 mg χορηγούμενες με διαφορά 12 ωρών μεταξύ τους, μετά την ολοκλήρωση της αιμοδιύλισης και μόνο την ημέρα της αιμοδιύλισης. Οι δοσολογικές συστάσεις αυτές βασίζονται σε προσομοιώσεις και οποιεσδήποτε τροποποιήσεις της δόσης σε ESRD θα πρέπει να ακολουθούνται από προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας στον κάθε ασθενή. Δεν διατίθενται δεδομένα για τη δοσολογία ασθενών υπό περιτοναϊκή διύλιση ή συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με GvHD και ESRD.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας
Σε ασθενείς με MF με οποιαδήποτε έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, η συνιστώμενη αρχική δόση με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται βάσει προσεκτικής παρακολούθησης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με PV. Η δόση ρουξολιτινίμπης μπορεί να τιτλοποιηθεί για να μειωθεί ο κίνδυνος κυτταροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας που δεν σχετίζεται με GvHD, η αρχική δόση ρουξολιτινίμπης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50% (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με GvHD σχετική με ήπαρ και μια αύξηση της ολικής χολερυθρίνης >3 × ULN, οι αιματολογικές εξετάσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα για τοξικότητα και συνιστάται η μείωση της δόσης κατά ένα επίπεδο.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)
Δεν συνιστάται επιπλέον προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρουξολιτινίμπης σε παιδιά και έφηβους ηλικίας έως 18 ετών με MF και PV δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Διακοπή της θεραπείας
Η θεραπεία της MF και PV πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική. Παρόλα αυτά η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μετά τους 6 μήνες εφόσον δεν υπάρχει μείωση του μεγέθους του σπλήνα ή βελτίωση των συμπτωμάτων από την έναρξη της θεραπείας.

Συνιστάται όπως για ασθενείς οι οποίοι έχουν επιδείξει κάποιο βαθμό κλινικής βελτίωσης, η θεραπεία με ρουξολιτινίμπη να διακόπτεται εάν διατηρούν μια αύξηση στο μήκος του σπλήνα κατά 40% σε σχέση με το αρχικό μέγεθος (περίπου ισοδύναμο σε 25% αύξηση του όγκου του σπλήνα) και δεν παρουσιάζουν πλέον ορατή βελτίωση των συμπτωμάτων σχετικών με τη νόσο.

Στη GvHD, η βαθμιαία μείωση του Ruxolitinib Zentiva μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με ανταπόκριση και μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών. Συνιστάται μια μείωση 50% της δόσης κάθε δύο μήνες. Εάν επανεμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα της GvHD κατά της διάρκεια ή μετά τη βαθμιαία μείωση του Ruxolitinib Zentiva, θα πρέπει να εξεταστεί η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης.

Τρόπος χορήγησης
Το Ruxolitinib Zentiva λαμβάνεται από στόματος, με ή χωρίς τροφή.

Εάν παραληφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει πρόσθετη δόση, αλλά να λάβει την επόμενη συνήθη συνταγογραφημένη δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
Κύηση και γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με ρουξολιτινίμπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, περιλαμβανομένων της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης γενική αίματος , περιλαμβανομένου του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με MF με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω των 50.000/mm^3 ή με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 500/mm^3 (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με MF και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (<200.000/mm^3) κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θρομβοπενία είναι γενικά αναστρέψιμη και αντιμετωπίζεται συνήθως με μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της ρουξολιτινίμπης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Ωστόσο, σύμφωνα με τις κλινικές υποδείξεις μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις αίματος. Μπορεί επίσης να εξεταστεί η τροποποίηση ή η διακοπή της της δόσης για τους ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία.

Ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 10,0 g/dl κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 8,0 g/dl κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με ασθενείς με υψηλότερα αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (79,3% έναντι 30,1%). Για ασθενείς με αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 10,0 g/dl, συνιστούνται συχνότερη παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων και των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου σε σχέση με τη ρουξολιτινίμπη.

Η ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων <500) ήταν γενικώς αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή της ρουξολιτινίμπης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Οι πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι θα πρέπει να παρακολουθούνται όπως ενδείκνυται κλινικά και να πραγματοποιείται προσαρμογή της δόσης όπως απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λοιμώξεις

Κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρών μυκοβακτηριδιακών, μυκητιασικών, ιογενών και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ρουξολιτινίμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων. Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς που λαμβάνουν Ruxolitinib Zentiva για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων και να ξεκινούν αμέσως κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία με το Ruxolitinib Zentiva δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι να επιλυθούν οι ενεργείς σοβαρές λοιμώξεις.

Έχει αναφερθεί φυματίωση σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ρουξολιτινίμπη. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν για ενεργή και ανενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ιατρικό ιστορικό, πιθανή προηγούμενη επαφή με φυματίωση, ή/και κατάλληλη εξέταση όπως ακτινογραφία του πνεύμονα, αξιολόγηση φυματίνης ή/και αξιολόγηση απελευθέρωσης ιντερφερόνης γάμμα, ανάλογα. Οι συνταγογραφούντες να υπενθυμίζονται για τον κίνδυνο λανθασμένων αρνητικών αποτελεσμάτων της αξιολόγησης δέρματος για φυματίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Αυξήσεις του ιικού φορτίου της ηπατίτιδας Β (τίτλος HBV-DNA), με και χωρίς σχετιζόμενες αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις από HBV που λαμβάνουν ρουξολιτινίμπη. Συνιστάται ο έλεγχος για HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva.

Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HBV θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Έρπης ζωστήρας

Οι ιατροί θα πρέπει να εκπαιδεύουν τους ασθενείς σχετικά με τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα του έρπητα ζωστήρα, υποδεικνύοντας ότι θα πρέπει να επιδιώκεται θεραπεία το νωρίτερο δυνατό.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Έχει αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) κατά τη θεραπεία με ρουξολιτινίμπη. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη επαγρύπνηση για τον εντοπισμό συμπτωμάτων που υποδηλώνουν PML, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα ή σημεία). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ή επιδείνωση κάποιου από αυτά τα συμπτώματα ή σημεία, και εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα/σημεία, θα πρέπει να εξετάζεται η παραπομπή σε νευρολόγο και η εφαρμογή κατάλληλων μέτρων διαγνωστικού χαρακτήρα για PML. Εάν υπάρχει υποψία για PML, η περαιτέρω χορήγηση πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί η PML.

Ανωμαλίες ή αυξήσεις λιπιδίων

Η θεραπεία με ρουξολιτινίμπη έχει συσχετισθεί με αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, περιλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Συνιστάται παρακολούθηση των λιπιδίων και θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σύμφωνα με κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Μείζονα καρδιακά συμβάματα (MACE)

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασινίμπης (άλλος ένας αναστολέας JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, μεγαλύτερο ποσοστό MACE, οριζόμενων ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, παρατηρήθηκε με τοφασινίμπη συγκριτικά με τους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Έχουν αναφερθεί MACE σε ασθενείς που λάμβαναν ρουξολιτινίμπη. Πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, ειδικά για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι καπνιστές κατά το παρόν ή ήταν μακροχρόνιοι ασθενείς στο παρελθόν και ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Θρόμβωση

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασινίμπης (άλλος ένας αναστολέας JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, δοσοεξαρτώμενο αυξημένο ποσοστό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE), περιλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), παρατηρήθηκε με τοφασινίμπη συγκριτικά με τους αναστολείς TNF.

Επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ρουξολιτινίμπη. Σε ασθενείς με MF και PV που λάμβαναν ρουξολιτινίμπη σε κλινικές μελέτες, τα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν παρόμοια στους ασθενείς που λάμβαναν ρουξολιτινίμπη και σε αυτούς σε θεραπεία ελέγχου.

Πριν από την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τον κάθε ασθενή, ειδικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (βλ. Παράγραφο 4.4 «Μείζονα καρδιακά συμβάματα (MACE)»).

Ασθενείς με συμπτώματα θρόμβωσης θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά καταλλήλως.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασινίμπης (άλλος ένας αναστολέας JAK) σε ασθενείς με ρευαμτοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, μεγαλύτερο ποσοστό κακοηθειών, συγκεκριμένα καρκίνος του πνεύμονα, λέμφωμα και μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) παρατηρήθηκε με τοφασιτινίμπη συγκριτικά με τους αναστολείς TNF.

Λέμφωμα και άλλες κακοήθειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς JAK, περιλαμβανομένης της ρουξολιτινίμπης.

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος (NMSCs), περιλαμβανομένου του βασικοκυτταρικού, του πλακώδους καρκινώματος και του καρκινώματος από κύτταρα τύπου Merkel, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ρουξολιτινίμπη. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με MF και PV είχαν ιστορικό εκτεταμένης θεραπείας με υδροξυουρία και προηγούμενου NMSC ή προ-κακοήθων δερματικών βλαβών. Περιοδική δερματική εξέταση συνιστάται για ασθενείς, οι οποίοι είναι σε κίνδυνο για δερματικό καρκίνο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία
Η αρχική δόση του Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Για τους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, η αρχική δόση θα πρέπει να βασίζεται στον αριθμό αιμοπεταλίων για τους ασθενείς με MF, ενώ η συνιστώμενη αρχική δόση για τους ασθενείς με PV είναι μια εφάπαξ δόση των 10 mg (βλ. παράγραφο 4.2). Οι επόμενες δόσεις (εφάπαξ δόση των 20 mg ή δύο δόσεις των 10 mg χορηγούμενες με διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους σε ασθενείς με MF. Εφάπαξ δόση των 10 mg ή δύο δόσεις των 5 mg χορηγούμενες με διαφορά 12 ωρών μεταξύ τους σε ασθενείς με PV) θα πρέπει να χορηγούνται μόνο κατά τις ημέρες της αιμοδιύλισης μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης. Επιπλέον τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται με προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. Στους ασθενείς με GvHD με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση του Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50% (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας
Η αρχική δόση του Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να μειώνεται περίπου κατά 50% στους ασθενείς με MF και PV και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Επιπλέον τροποποιήσεις στη δοσολογία θα πρέπει να βασίζονται στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Στους ασθενείς με GvHD και έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας που δεν σχετίζεται με τη GvHD, η αρχική δόση του Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50% (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη λήψη της ρουξολιτινίμπης, θα πρέπει να πραγματοποιήσουν πλήρηγενική αίματος , περιλαμβανομένου του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου, να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε μία ή δύο εβδομάδες για τις πρώτες 6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ρουξολιτινίμπη και εν συνεχεία όπως ενδείκνυται κλινικά μόλις σταθεροποιηθούν η ηπατική λειτουργία και οι αιματολογικές εξετάσεις.

Αλληλεπιδράσεις

Στην περίπτωση που το Ruxolitinib Zentiva πρόκειται να συγχορηγηθεί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διπλούς αναστολείς των ενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη), η μονάδα δόσης του Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Κατά τη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 ή διπλών αναστολέων των ενζύμων CYP2C9 και CYP3A4, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση (π.χ. δύο φορές την εβδομάδα) των αιματολογικών παραμέτρων και κλινικών σημείων και συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που σχετίζονται με τη ρουξολιτινίμπη.

Η ταυτόχρονη χρήση κυταρρομειωτικών θεραπειών με τη ρουξολιτινίμπη έχει συσχετισθεί με αντιμετωπίσιμη κυτταροπενία (βλ. παράγραφο 4.2 για τροποποιήσεις της δόσης κατά την κυτταροπενία).

Επιδράσεις απόσυρσης

Κατόπιν προσωρινής ή μόνιμης διακοπής του Ruxolitinib Zentiva, τα συμπτώματα MF μπορεί να επανέλθουν μέσα σε χρονικό διάστημα περίπου μιας εβδομάδας. Υπήρξαν περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι διέκοψαν οριστικά τη ρουξολιτινίμπη και παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως παρουσία οξείας παρεμπίπτουσας πάθησης. Δεν έχει εξακριβωθεί εάν η απότομη διακοπή της ρουξολιτινίμπης συνέβαλε στην εκδήλωση αυτών των συμβαμάτων. Εκτός αν απαιτείται απότομη διακοπή, θα πρέπει να εξετάζεται η βαθμιαία μείωση της δόσης του Ruxolitinib Zentiva, αν και η χρησιμότητα της βαθμιαίας μείωσης δεν έχει αποδειχθεί.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Ruxolitinib Zentiva περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρους ανεπάρκειας λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ρουξολιτινίμπη αποβάλλεται μέσω μεταβολισμού με καταλύτες το CYP3A4 και CYP2C9. Επομένως, φαρμακευτικά προϊόντα που αποκλείουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στην έκθεση στη ρουξολιτινίμπη.

Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης της ρουξολιτινίμπης

Αναστολείς του CYP3A4
Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (όπως μεταξύ άλλων, μποσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, μιμπεφραδίλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ποσακοναζόλη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη)
Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση της ρουξολιτινίμπης (10 mg εφάπαξ δόση) με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, την κετοκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 33% και 91% της διάμεσης AUC και της C_{max} της ρουξολιτινίμπης αντίστοιχα, σε σχέση με τη ρουξολιτινίμπη μεμονωμένα. Η ημίσεια ζωή παρατάθηκε από 3,7 σε 6,0 ώρες με την ταυτόχρονη χορήγηση της κετοκοναζόλης.

Όταν η ρουξολιτινίμπη χορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, η μονάδα δόσης της ρουξολιτινίμπης θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50% και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (π.χ. δυο φορές την εβδομάδα) για συμβάντα κυτταροπενίας και η δόση να τιτλοποιείται με βάση την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Διπλοί αναστολείς CYP3A4 και CYP2C9
Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση της ρουξολιτινίμπης (10 mg εφάπαξ δόση) με ένα διπλό αναστολέα CYP2C9 και CYP3A4, τη φλουκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 47% και 232% της διάμεσης AUC και της C_{max} της ρουξολιτινίμπης, αντίστοιχα, σε σχέση με τη ρουξολιτινίμπη μεμονωμένα.

Πρέπει να αξιολογηθεί η μείωση της δόσης κατά 50% κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι διπλοί αναστολείς των ενζύμων CYP3A4 και CYP2C9 (π.χ.φλουκοναζόλη). Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση της ρουξολιτινίμπης με δόσεις φλουκοναζόλης μεγαλύτερες των 200 mg την ημέρα.

Επαγωγείς ενζύμων

Επαγωγείς του CYP3A4 (όπως, μεταξύ άλλων αβασιμίβη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπίνη (ριφαμπικίνη), υπερικόν το διάτρητο)
Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να τιτλοποιείται με βάση την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε υγιείς εθελοντές που χορηγήθηκε ρουξολιτινίμπη (50 mg εφάπαξ δόση) μετά από ριφαμπικίνη (600 mg ημερήσια δόση για 10 ημέρες), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, η AUC της ρουξολιτινίμπης ήταν χαμηλότερη κατά 70% από ότι μετά τη χορήγηση της ρουξολιτινίμπης μεμονωμένα. Η έκθεση των ενεργών μεταβολιτών της ρουξολιτινίμπης ήταν αμετάβλητη. Συνολικά, η φαρμακοδυναμική δράση της ρουξολιτινίμπης ήταν παρόμοια, γεγονός που υποδηλώνει πως η επαγωγή του CYP3A4 είχε ελάχιστη επίδραση στη φαρμακοδυναμική. Παρόλα αυτά, αυτό μπορεί να σχετίζεται με την υψηλή δόση ρουξολιτινίμπης έχοντας σαν αποτέλεσμα φαρμακοδυναμική δράση κοντά στην E_{max}. Είναι πιθανό να απαιτείται μια αύξηση της δόσης της ρουξολιτινίμπης στον κάθε ασθενή στον οποίο γίνεται έναρξη θεραπείας με ένα ισχυρό επαγωγέα ενζύμου.

Άλλες αλληλεπιδράσεις που θα πρέπει να εξετάζονται οι οποίες επηρεάζουν τη ρουξολιτινίμπη

Ήπιοι ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (όπως, μεταξύ άλλων, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, διλτιαζέμη, σιμετιδίνη)
Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση της ρουξολιτινίμπης (10 mg εφάπαξ δόση) με 500 mg ερυθρομυκίνης δύο φορές την ημέρα για τέσσερις ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 8% και 27% της διάμεσης AUC και της C_{max} της ρουξολιτινίμπης αντίστοιχα, σε σχέση με τη ρουξολιτινίμπη μεμονωμένα.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν γίνεται συγχορήγηση της ρουξολιτινίμπης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη). Παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμβάντα κυτταροπενίας κατά την έναρξη της θεραπείας με ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4.

Επίδραση της ρουξολιτινίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ουσίες που μεταφέρονται από την P-γλυκοπρωτεΐνη ή άλλοι μεταφορείς
Η ρουξολιτινίμπη μπορεί να αναστείλει την P-γλυκοπρωτεΐνη και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP) στο έντερο. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συστημική έκθεση των υποστρωμάτων των μεταφορέων αυτών, όπως ετεξιλική δαβιγατράνη, κυκλοσπορίνη, ροσουβαστατίνη και δυνητικά διγοξίνη. Συνιστάται θεραπευτικός φαρμακευτικός έλεγχος (TDM) ή κλινικός έλεγχος των επηρεαζόμενων ουσιών.

Είναι πιθανό ή δυνητική αναστολή της P-gp και της BCRP στο έντερο να μπορεί να ελαχιστοποιηθεί εάν ο χρόνος μεταξύ των χορηγήσεων διατηρηθεί στο μέγιστο δυνατό.

Μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η ρουξολιτινίμπη δεν αναστέλλει το μεταβολισμό του από στόματος υποστρώματος CYP3A4, μιδαζολάμη. Επομένως, δεν αναμένεται αύξηση στην έκθεση σε υποστρώματα CYP3A4, όταν αυτά συνδυάζονται με ρουξολιτινίμπη. Μια άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε πως η ρουξολιτινίμπη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική ενός από του στόματος αντισυλληπτικού που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη. Επομένως, η αντισυλληπτική δράση του συνδυασμού αυτού, δεν αναμένεται να επηρεαστεί όταν αυτός χορηγείται ταυτόχρονα με ρουξολιτινίμπη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ρουξολιτινίμπης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η ρουξολιτινίμπη έχει εμβρυοτοξική δράση. Δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια. Παρόλα αυτά, τα όρια έκθεσης σε σχέση με την υψηλότερη κλινική δόση ήταν χαμηλά και επομένως τα αποτελέσματα είχαν περιορισμένη σημασία για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως προληπτικό μέτρο, αντενδείκνυται η χρήση της ρουξολιτινίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva. Σε περίπτωση κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ατομική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου με προσεκτική παροχή συμβουλών σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Το Ruxolitinib Zentiva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3) και επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται όταν αρχίζει η θεραπεία. Δεν είναι γνωστό αν η ρουξολιτινίμπη και/ή οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ρουξολιτινίμπης και των μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της ρουξολιτινίμπης στη γονιμότητα. Σε μελέτες με ζώα δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ρουξολιτινίμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη κατασταλτική επίδραση. Ωστόσο, οι ασθενείς που παρουσιάζουν ζάλη μετά τη λήψη του Ruxolitinib Zentiva θα πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Μυελοΐνωση
Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν η θρομβοπενία και η αναιμία.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (οποιουδήποτε βαθμού σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες [CTCAE]) περιλαμβάνουν αναιμία (83,8%), θρομβοπενία (80,5%) και ουδετεροπενία (20,8%).

Η αναιμία, η θρομβοπενία και η ουδετεροπενία είναι δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις.

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν μωλωπισμός (33,3%), λοιπές αιμορραγίες (περιλαμβανομένης της επίσταξης, της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και της αιματουρίας) (24,3%) και ζάλη (21,9%).

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν σαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (40,7%), αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (31,5%) και υπερτριγλυκεριδαιμία (25,2%). Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, δεν παρατηρήθηκε υπερτριγλυκεριδαιμία ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση βαθμού 3 ή βαθμού 4 κατά CTCAE, ούτε αύξηση βαθμού 4 κατά CTCAE της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ή υπερχοληστερολαιμία.

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε στο 30,0% των ασθενών.

Αληθής πολυκυτταραιμία
Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αναιμία και αυξημένη αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE) περιλαμβάνουν αναιμία (61,8%), θρομβοπενία (25,0%) και ουδετεροπενία (5,3%). Αναιμία και θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE αναφέρθηκαν στο 2,9% και το 2,6%, των ασθενών, αντίστοιχα.

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένο σωματικό βάρος (20,3%), ζάλη (19,4%) και κεφαλαλγία (17,9%).

Οι τρεις πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές (οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE) που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνη (45,3%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (42,6%), και υπερχοληστερολαιμία (34,7%). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση βαθμού 4 κατά CTCAE ή υπερχοληστερολαιμία, ενώ παρατηρήθηκε μόνο ένα συμβάν αύξησης βαθμού 4 κατά CTCAE της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης.

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε στο 19,4% των ασθενών.

Οξεία GvHD
Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) ήταν θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (έφηβοι από την REACH2 και παιδιατρικοί ασθενείς από την REACH4) ήταν αναιμία, ουδετεροπενία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, υπερχοληστερολαιμία και θρομβοπενία.

Οι αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH2 και REACH4), περιλάμβαναν θρομβοπενία (85,2% και 55,1%), αναιμία (75,0% και 70,8%) και ουδετεροπενία (65,1% και 70,0%), αντίστοιχα. Αναιμία βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 47,7% των ασθενών στη REACH2 και σε 45,8% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα. Θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε 31,3% και 47,7% των ασθενών στη REACH2 και σε 14,6% και 22,4% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε 17,9% και 20,6%

των ασθενών στη REACH2 και σε 32,0% και 22,0% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH2 και REACH4) ήταν λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) (32,3% και 31,4%), σηψαιμία (25,4% και 9,8%), λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος (17,9% και 9,8%), υπέρταση (13,4% και 17,6%) και ναυτία (16,4% και 3,9%), αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH2 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και ασθενείς στην παιδιατρική ομάδα (REACH2 και REACH4) ήταν αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (54,9% και 63,3%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (52,3% και 50,0%) και υπερχοληστερολαιμία (49,2% και 61,2%), αντίστοιχα. Η πλειοψηφία ήταν βαθμού 1 και 2, ωστόσο, σε βαθμού 3 αναφέρθηκε αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης σε 17,6% των ασθενών στη REACH2 και 27,3% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα.

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε στο 29,4% των ασθενών στη REACH2 και στο 21,6% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα.

Χρόνια GvHD
Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) ήταν αναιμία, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (έφηβοι από τη REACH3 και παιδιατρικοί ασθενείς από τη REACH5) ήταν ουδετεροπενία, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης.

Οι αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH3 και REACH5) περιλάμβαναν αναιμία (68,6% και 49,1%), ουδετεροπενία (36,2% και 59,3%) και θρομβοπενία (34,4% και 35,2%), αντίστοιχα. Αναιμία βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 14,8% των ασθενών στη REACH3 και σε 17,0% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε 9,5% και 6,7% των ασθενών στη REACH3 και σε 17,3% και 11,1% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα. Θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν σε 5,9% και 10,7% των ενήλικων και έφηβων ασθενών στη REACH3 και σε 7,7% και 11,1% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα, αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH3 και REACH5) ήταν υπέρταση (15,0% και 14,5%) και κεφαλαλγία (10,2% και 18,2%), αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές μη-αιματολογικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ταυτοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στη REACH3 (ενήλικες και έφηβοι ασθενείς) και στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών (REACH3 και REACH5) ήταν υπερχοληστερολαιμία (52,3% και 54,9%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (52,2% και 45,5%) και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (43,1% και 50,9%). Η πλειοψηφία ήταν βαθμού 1 και 2, ωστόσο, σε βαθμού 3, παθολογικές εργαστηριακές τιμές αναφέρθηκαν στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών περιλαμβανομένης της αυξημένης αμινοτρανφεράσης της αλανίνης (14,9%) και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (11,5%).

Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε σε 18,1% των ασθενών στη REACH3 και σε 14,5% των ασθενών στην παιδιατρική ομάδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ασφάλεια της ρουξολιτινίμπης σε ασθενείς με MF αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από δύο μελέτες φάσης 3 (COMFORT-I και COMFORT-II)

περιλαμβανομένων δεδομένων από ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη ρουξολιτινίμπη (n=301) και ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμπη μετά από μετάβαση από τα σκέλη της θεραπείας ελέγχου (n=156). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 30,5 μήνες (εύρος 0,3 έως 68,1 μήνες).

Η ασφάλεια της ρουξολιτινίμπης σε ασθενείς με PV αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από δύο μελέτες φάσης 3 (RESPONSE και RESPONSE 2) περιλαμβανομένων δεδομένων από ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη ρουξολιτινίμπη (n=184) και ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμπη μετά από μετάβαση από τα σκέλη της θεραπείας ελέγχου (n=156). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 41,7 μήνες (εύρος 0,03 έως 59,7 μήνες).

Η ασφάλεια της ρουξολιτινίμπης σε ασθενείς με οξεία GvHD αξιολογήθηκε στη έτη φάση 3 της μελέτης REACH2 και στη φάση 2 της μελέτης REACH4. Η REACH2 περιλάμβανε δεδομένα από 201 ασθενείς ηλικίας ≥12 ετών που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη ρουξολιτινίμπη (n=152) και ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμπη μετά από μετάβαση από τα σκέλη της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας (BAT) (n=49). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 8,9 εβδομάδες (εύρος 0,3 έως 66,1 εβδομάδες). Στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών ηλικίας ≥2 ετών (6 ασθενείς στη REACH2 και 45 ασθενείς στη REACH4), η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν 16,7 εβδομάδες (εύρος 1,1 έως 48,9 εβδομάδες).

Η ασφάλεια της ρουξολιτινίμπης σε ασθενείς με χρόνια GvHD αξιολογήθηκε στη φάση 3 της μελέτης REACH3 και στη φάση 2 της μελέτης REACH5. Η REACH3 περιλάμβανε δεδομένα από 226 ασθενείς ηλικίας ≥12 ετών που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη ρουξολιτινίμπη (n=165) και ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμπη μετά από μετάβαση από τα σκέλη της BAT (n=61). Η μέση διάρκεια έκθεσης στην οποία βασίζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 41,4 εβδομάδες (εύρος 0,7 έως 127,3 εβδομάδες). Στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών ηλικίας ≥2 ετών (10 ασθενείς στη REACH3 και 45 ασθενείς στη REACH5), η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν 57,1 εβδομάδες (εύρος 2,1 έως 155,4 εβδομάδες).

Στο πρόγραμμα κλινικών μελετών η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα CTCAE, σύμφωνα με τα οποία βαθμός 1=ήπια, βαθμός 2=μέτρια, βαθμός 3=σοβαρή, βαθμός 4=απειλητική για τη ζωή ή αναπηρία, βαθμός 5=θάνατος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με MF και PV (Πίνακας 6) και οξεία και χρόνια GvHD (Πίνακας 7) παρατίθενται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Μέσα σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 6 Κατηγορία συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις μελέτες φάσης 3 της MF και PV

Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	**Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με MF**	**Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με PV**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος[δ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έρπης ζωστήρας[δ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πνευμονία	Πολύ συχνές	Συχνές
Σηψαιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Φυματίωση	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας[ε]
Επανενεργοποίηση HBV	Μη γνωστής συχνότητας[ε]	Όχι συχνές

Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	**Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με MF**	**Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με PV**
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος[α,δ]		
Αναιμία[α]	-	-
Βαθμού 4 κατά CTCAE[γ] (<6,5 g/dl)	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE[γ] (<8,0–6,5 g/dl)	Πολύ συχνές	Συχνές
Οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θρομβοπενία[α]		
Βαθμού 4 κατά CTCAE[γ] (<25.000/mm^3)	Συχνές	Όχι συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE[γ] (50.000–25.000/mm^3)	Πολύ συχνές	Συχνές
Οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουδετεροπενία[α]		
Βαθμού 4 κατά CTCAE[γ] (<500/mm^3)	Συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Βαθμού 3 κατά CTCAE[γ] (<1.000–500/mm^3)	Συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Συχνές
Πανκυτταροπενία[α, β]	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία (οποιαδήποτε αιμορραγία περιλαμβανομένης της ενδοκρανιακής και της αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, μωλωπισμός και λοιπές αιμορραγίες)	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μωλωπισμός	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γαστρεντερική αιμορραγία	Πολύ συχνές	Συχνές
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιπές αιμορραγίες (περιλαμβανομένης της επίσταξης, της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και της αιματουρίας)	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Υπερχοληστερολαιμία[α] οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερτριγλυκεριδαιμία[α] οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αύξηση σωματικού βάρους	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ζάλη	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Αυξημένη λιπάση, οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μετεωρισμός	Συχνές	Συχνές
Ηπατοχολικες διαταραχές		
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης[α]		
Βαθμού 3 κατά CTCAE[γ] (>5 × – 20 × ULN)	Συχνές	Συχνές
Οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση[α]		
Οποιουδήποτε βαθμού κατά CTCAE[γ]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με MF	Κατηγορία συχνότητας για ασθενείς με PV
Αγγειακές διαταραχές		
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

[α] Η συχνότητα βασίζεται σε νέες ή επιδεινωμένες παθολογικές εργαστηριακές τιμές σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές.

[β] Η πανκυτταροπενία ορίζεται ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης <100 g/l, αριθμός αιμοπεταλίων $<100x10^9$/l και αριθμός ουδετερόφιλων $<1,5 \times 10^9$/l (ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων βαθμού 2 εάν ο αριθμός ουδετερόφιλων δεν παρουσιάζεται), ταυτόχρονα στην ίδια εργαστηριακή αξιολόγηση

[γ] Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) έκδοση 3.0, βαθμός 1 = ήπια, βαθμός 2 = μέτρια, βαθμός 3 = σοβαρή, βαθμός 4 = απειλητική για τη ζωή

[δ] Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου περιγράφονται στο κείμενο.

[ε] Η ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου βασίζεται στην εμπειρία μετά την έγκριση του φαρμάκου

Μετά την οριστική διακοπή οι ασθενείς με MF μπορεί να ξαναεμφανίσουν συμπτώματα MF όπως κόπωση, οστικό άλγος, πυρετό, κνησμό, νυκτερινούς ιδρώτες, συμπτωματική σπληνομεγαλία και απώλεια βάρους. Στις κλινικές για τη MF μελέτες η ολική βαθμολογία των συμπτωμάτων MF επανήλθε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες μετά την οριστική διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 7 Κατηγορία συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες της GvHD

	Οξεία GvHD (REACH2)	**Οξεία GvHD (Παιδιατρική ομάδα)**	**Χρόνια GvHD (REACH3)**	**Χρόνια GvHD (Παιδιατρική ομάδα)**
Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	**Κατηγορία συχνότητας**	**Κατηγορία συχνότητας**	**Κατηγορία συχνότητας**	**Κατηγορία συχνότητας**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
CMV λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE[3]	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Δ/Ε[5]
Σηψαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	-[6]	-[6]
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE[4]	Πολύ συχνές	Συχνές	-[6]	-[6]
Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις από ιό BK	-[6]	-[6]	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Όχι συχνές	Δ/Ε[5]
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				
Θρομβοπενία[1]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αναιμία[1]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουδετεροπενία[1]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Πανκυτταροπενία[1,2]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	-[6]	-[6]
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές				
Υπερχοληστερολαιμία[1]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Συχνές	Δ/Ε[5]	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Συχνές	Δ/Ε[5]	Όχι συχνές	Συχνές
Αύξηση σωματικού βάρους	-[6]	-[6]	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Δ/Ε[5]	Συχνές

	Οξεία GvHD (REACH2)	Οξεία GvHD (Παιδιατρική ομάδα)	Χρόνια GvHD (REACH3)	Χρόνια GvHD (Παιδιατρική ομάδα)
Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	**Κατηγορία συχνότητας**	**Κατηγορία συχνότητας**	**Κατηγορία συχνότητας**	**Κατηγορία συχνότητας**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	Όχι συχνές	Δ/Ε[5]	Συχνές	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές				
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνή	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Αυξημένη λιπάση[1]	-[6]	-[6]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Όχι συχνές	Συχνές
Αυξημένη αμυλάση[1]	-[6]	-[6]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Συχνές	Δ/Ε[5]
Ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές	-[6]	-[6]
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	Όχι συχνές	Δ/Ε[5]	-[6]	-[6]
Δυσκοιλιότητα	-[6]	-[6]	Συχνές	Συχνές
Βαθμού ≥3 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Δ/Ε[5]	Δ/Ε[5]
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης[1]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Συχνές	Δ/Ε[5]	Όχι συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση[1]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Βαθμού 4 κατά CTCAE	Δ/Ε[5]	Δ/Ε[5]	Όχι συχνές	Δ/Ε[5]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατινίνης αίματος[1]	-[6]	-[6]	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Συχνές	Δ/Ε[5]
Βαθμού 4 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Συχνές	Δ/Ε[5]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος[1]	-[6]	-[6]	Πολύ συχνές	Συχνές
Βαθμού 3 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Συχνές	Δ/Ε[5]
Βαθμού 4 κατά CTCAE	-[6]	-[6]	Δ/Ε[5]	Δ/Ε[5]

[1] Η συχνότητα βασίζεται σε νέες ή επιδεινωμένες παθολογικές εργαστηριακές τιμές σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές.

[2] Η πανκυτταροπενία ορίζεται ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης <100 g/l, αριθμός αιμοπεταλίων <100 × 109/l και αριθμός ουδετερόφιλων <1.5 × 109/l (ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων βαθμού 2 εάν ο αριθμός ουδετερόφιλων δεν παρουσιάζεται), ταυτόχρονα στην ίδια εργαστηριακή αξιολόγηση.

[3] Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) έκδοση 4.03.

[4] Βαθμού ≥3 σηψαιμία περιλαμβάνει 20 (10%) περιστατικά βαθμού 5 στη REACH2. Δεν υπήρξαν βαθμού 5 ανεπιθύμητες ενέργειες στην παιδιατρική ομάδα.

[5] Δεν εφαρμόζεται: δεν αναφέρθηκαν περιστατικά

[6] «-»: μη ταυτοποιημένη ανεπιθύμητη ενέργεια σε αυτή την ένδειξη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Αναιμία
Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης βαθμού 2 κατά CTCAE ή υψηλότερου αναιμίας, ήταν 1,5 μήνες. Ένας ασθενής (0,3%) διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αναιμίας.

Στους ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμπη, οι μέσες μειώσεις της αιμοσφαιρίνης κατέληξαν σε κατώτατη τιμή περίπου 10 g/λίτρο κάτω από την αρχική τιμή μετά από 8 με 12 εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια σταδιακά επανήλθαν για να καταλήξουν σε νέα σταθερή κατάσταση η οποία ήταν περίπου 5 g/λίτρο κάτω από την αρχική τιμή. Αυτή η εικόνα παρατηρήθηκε σε ασθενείς ανεξάρτητα από το αν είχαν υποβληθεί σε μετάγγιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη COMFORT-I, το 60,6% των ασθενών με MF που έλαβε θεραπεία με ρουξολιτινίμπη και το 37,7% των ασθενών με MF που έλαβε εικονικό φάρμακο, υποβλήθηκε σε μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης θεραπείας. Στη μελέτη COMFORT-II το ποσοστό των μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν 53,4% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και 41,1% στο σκέλος με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία.

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο των πιλοτικών μελετών, η αναιμία ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς με PV σε σύγκριση με τους ασθενείς με MF (40,8% έναντι 82,4%). Στον πληθυσμό με PV, συμβάντα βαθμού 3 και 4 κατά CTCAE αναφέρθηκαν στο 2,7%, ενώ στους ασθενείς με MF η συχνότητα εμφάνισης ήταν 42,56%.

Στις φάσης 3 μελέτες της οξείας (REACH2) και χρόνιας (REACH3) GvHD, αναιμία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε σε 75,0% και 68,6% των ασθενών, βαθμού 3 κατά CTCAE αναφέρθηκε σε 47,7% και 14,8% των ασθενών αντίστοιχα. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία και χρόνια GvHD, αναιμία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε σε 70,8% και 49,1% των ασθενών, βαθμού 3 κατά CTCAE αναφέρθηκε σε 45,8% και 17,0% των ασθενών, αντίστοιχα.

Θρομβοπενία
Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, στους ασθενείς που εμφάνισαν θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν περίπου 8 εβδομάδες. Η θρομβοπενία ήταν γενικά αναστρέψιμη με μείωση ή διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την επαναφορά των αριθμών αιμοπεταλίων πάνω από 50.000/mm^3 ήταν 14 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης περιόδου, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων πραγματοποιήθηκαν στο 4,7% των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμπη και στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ελέγχου. Διακοπή της θεραπείας λόγω θρομβοπενίας σημειώθηκε στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμπη και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ελέγχου. Οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων 100.000/mm^3 έως 200.000/mm^3 πριν την έναρξη της θεραπείας με ρουξολιτινίμπη παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα θρομβοπενίας βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με τους ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/mm^3 (64,2% έναντι 38,5%).

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο των πιλοτικών μελετών, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν θρομβοπενία ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς με PV (16,8%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με MF (69,8%). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής (δηλ., βαθμού 3 και 4 κατά CTCAE) θρομβοπενίας ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με PV (2,7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με MF (11,6%).

Στη φάσης 3 μελέτη της οξείας GvHD (REACH2), βαθμού 3 και 4 θρομβοπενία αναφέρθηκε σε 31,3% και 47,7% των ασθενών, αντίστοιχα. Στη φάσης 3 μελέτη της χρόνιας GvHD (REACH3), η βαθμού 3 και 4 θρομβοπενία που αναφέρθηκε ήταν χαμηλότερη (5,9% και 10,7%) σε σύγκριση με την οξεία GvHD. Η συχνότητα της βαθμού 3 (14,6%) και (22,4%) θρομβοπενίας στους παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία GvHD ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τη REACH2. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια GvHD, η βαθμού 3 και 4 θρομβοπενία ήταν χαμηλότερη (7,7% και 11,1%) σε σύγκριση με τους παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία GvHD.

Ουδετεροπενία
Στις κλινικές μελέτες φάσης 3, στους ασθενείς με MF που εμφάνισαν θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν περίπου 12 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης περιόδου, προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης λόγω ουδετεροπενίας αναφέρθηκε στο 1,0% των ασθενών και το 0,3% των ασθενών διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω ουδετεροπενίας.

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο των μελετών φάσης 3 σε ασθενείς με PV, αναφέρθηκε ουδετεροπενία σε 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη σε σύγκριση με 7% στις θεραπείες αναφοράς. Στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης ένας ασθενής ανέπτυξε ουδετεροπενία βαθμού 4 κατά CTCAE. Η εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη κατέδειξε 2 ασθενείς που ανάφεραν ουδετεροπενία βαθμού 4 κατά CTCAE.

Στη φάσης 3 μελέτη της οξείας GvHD (REACH2), βαθμού 3 και 4 ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε 17,9% και 20,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Στη φάσης 3 μελέτη της χρόνιας GvHD (REACH3), η βαθμού 3 και 4 ουδετεροπενία που αναφέρθηκε ήταν χαμηλότερη (9,5% και 6,7%) σε σύγκριση με την οξεία GvHD. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα της βαθμού 3 και 4 ουδετεροπενίας ήταν 32,0% και 22,0%, αντίστοιχα, στην οξεία GvHD και 17,3% και 11,1%, αντίστοιχα, στη χρόνια GvHD.

Αιμορραγία
Στις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 για τη MF, αιμορραγικά επεισόδια (περιλαμβανομένων ενδοκρανιακών και γαστρεντερικών, μωλωπισμών και άλλων αιμορραγικών επεισοδίων) αναφέρθηκαν στο 32,6% των ασθενών που εκτέθηκαν σε ρουξολιτινίμπη και στο 23,2% των ασθενών που εκτέθηκαν στη θεραπεία αναφοράς (εικονικό φάρμακο ή καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία). Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 έως 4 ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη ή θεραπεία αναφοράς (4,7% έναντι 3,1%). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι περισσότεροι ασθενείς με αιμορραγικά επεισόδια ανέφεραν μωλωπισμό (65,3%). Τα περιστατικά με μώλωπες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμπη σε σύγκριση με τη θεραπεία αναφοράς (21,3% έναντι 11,6%). Ενδοκρανιακή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 1% των ασθενών που εκτέθηκαν στη ρουξολιτινίμπη και σε 0,9% των ασθενών που εκτέθηκαν στη θεραπεία αναφοράς. Γαστρεντερική αιμορραγία αναφέρθηκε σε 5,0% των ασθενών που εκτέθηκαν στη ρουξολιτινίμπη σε σχέση με 3,1% οι οποίοι εκτέθηκαν στη θεραπεία αναφοράς. Άλλα περιστατικά αιμορραγίας (περιλαμβανομένων περιστατικών όπως επίσταξη, μετεγχειρητική αιμορραγία και αιματουρία) αναφέρθηκαν σε 13,3% των ασθενών που έκαναν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη και 10,3% με θεραπείες αναφοράς.

Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 κλινικών μελετών σε ασθενείς με MF, η συσσωρευτική συχνότητα περιστατικών αιμορραγίας αυξήθηκε αναλογικά με την αύξηση του χρόνου παρακολούθησης. Τα περιστατικά με μωλωπισμό ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά αιμορραγίας (33,3%). Ενδοκρανιακή και γαστρεντερική αιμορραγία αναφέρθηκαν σε 1,3% και 10,1% των ασθενών αντίστοιχα.

Στη περίοδο σύγκρισης των φάσης 3 κλινικών μελετών σε ασθενείς με PV, αιμορραγικά επεισόδια (περιλαμβάνονται η ενδοκρανιακή αιμορραγία και η γαστρεντερική αιμορραγία, οι μωλωπισμοί και τα λοιπά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκαν στο 16,8% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμπη, στο 15,3% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE και 12,0% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE 2. Μωλωπισμός αναφέρθηκε στο 10,3% των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμπη, 8,1% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE και 2,7% των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE 2. Στους ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμπη δεν εμφανίστηκε ενδοκρανιακή αιμορραγία ή γαστρεντερική αιμορραγία. Ένας ασθενής που αντιμετωπίστηκε με ρουξολιτινίμπη εμφάνισε βαθμού 3 αιμορραγικό επεισόδιο (μετεγχειρητική αιμορραγία), ενώ δεν αναφέρθηκε αιμορραγία βαθμού 4. Λοιπά αιμορραγικά επεισόδια (περιλαμβανομένων των επεισοδίων όπως επίσταξη, μετεγχειρητική αιμορραγία, ουλορραγία) αναφέρθηκαν στο 8,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμπη, στο 6,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη

RESPONSE και στο 6,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία κατά τη μελέτη RESPONSE 2.

Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 κλινικών μελετών σε ασθενείς με PV, η συσσωρευτική συχνότητα περιστατικών αιμορραγίας αυξήθηκε αναλογικά με την αύξηση του χρόνου παρακολούθησης. Τα περιστατικά με μωλωπισμό ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά αιμορραγίας (17,4%). Ενδοκρανιακή και γαστρεντερική αιμορραγία αναφέρθηκαν σε 0,3% και 3,5% των ασθενών αντίστοιχα.

Στην περίοδο σύγκρισης της φάσης 3 μελέτης της οξείας GvHD (REACH2), αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 25,0% και 22,0% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και στα σκέλη της BAT αντίστοιχα. Οι υπο-κατηγορίες των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των θεραπευτικών σκελών: μωλωπισμός (5,9% στο σκέλος ρουξολιτινίμπης έναντι 6,7% στο σκέλος της BAT), γαστρεντερικά περιστατικά (9,2% έναντι 6,7%) και λοιπά αιμορραγικά περιστατικά (13,2% έναντι 10,7%). Ενδοκρανιακή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,7% των ασθενών στο σκέλος της BAT και σε κανένα ασθενή στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 23,5%. Τα περιστατικά σε ≥5% των ασθενών ήταν αιμορραγική κυστίτιδα και επίσταξη (5,9% έκαστο). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Στην περίοδο σύγκρισης της φάσης 3 μελέτης της χρόνιας GvHD (REACH3), αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 11,5% και 14,6% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και στα σκέλη της BAT αντίστοιχα. Οι υπο-κατηγορίες των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των θεραπευτικών σκελών: μωλωπισμός (4,2% στο σκέλος ρουξολιτινίμπης έναντι 2,5% στο σκέλος της BAT), γαστρεντερικά περιστατικά (1,2% έναντι 3,2%) και λοιπά αιμορραγικά περιστατικά (6,7% έναντι 10,1%). Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 9,1%. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν ήταν επίσταξη, αιματοχεσία, αιμάτωμα, μετεγχειρητική αιμορραγία και δερματική αιμορραγία (1,8% έκαστο). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς με χρόνια GvHD.

Λοιμώξεις
Στις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 για την MF, ουρολοίμωξη βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 1,0% των ασθενών, έρπητας ζωστήρας στο 4,3% και φυματίωση στο 1,0%. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3, η σηψαιμία αναφέρθηκε σε 3.% των ασθενών. Μια εκτεταμένη παρακολούθηση των ασθενών που έκαναν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη δεν κατέδειξε αυξητική τάση στη συχνότητα εμφάνισης της σηψαιμίας με την πάροδο του χρόνου.

Στην τυχαιοποιημένη περίοδο της φάσης 3 μελέτης σε ασθενείς με PV, αναφέρθηκε ένα συμβάν (0,5%) λοίμωξης ουροποιητικού συστήματος βαθμού 3 κατά CTCAE και κανένα συμβάν βαθμού 4. Το ποσοστό εμφάνισης έρπητα ζωστήρα ήταν παρόμοιο στους ασθενείς με PV (4,3%) και στους ασθενείς με MF (4,0%). Αναφέρθηκε μια περίπτωση μεθερπητικής νευραλγίας βαθμού 3 κατά CTCAE μεταξύ των ασθενών με PV. Πνευμονία αναφέρθηκε σε 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη σε σύγκριση με 1,6% των ασθενών στις θεραπείες αναφοράς. Κανένας ασθενής στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης δεν ανάφερε σηψαιμία ή φυματίωση.

Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 κλινικών μελετών στην PV, οι συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος (11,8%), έρπητας ζωστήρας (14,7%) και πνευμονία (7,1%). Σηψαιμία αναφέρθηκε σε 0,6% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανάφερε φυματίωση κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση.

Στη φάσης 3 μελέτη της οξείας GvHD (REACH2), κατά την *περίοδο σύγκρισης*, αναφέρθηκε λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος στο 9,9% (βαθμού ≥3, 3,3%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 10,7% (βαθμού ≥3, 6,0%) στο σκέλος της BAT. Αναφέρθηκαν λοιμώξεις CMV στο 28,3% (βαθμού ≥3, 9,3%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 24,0% (βαθμού ≥3, 10,0%) στο σκέλος της BAT. Περιστατικά σηψαιμίας αναφέρθηκαν στο 12,5% (βαθμού ≥3, 11,1%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 8,7% (βαθμού ≥3, 6,0%) στο σκέλος της BAT. Αναφερθήκαν λοιμώξεις από ιό BK μόνο στο σκέλος της

ρουξολιτινίμπης σε 3 ασθενείς με ένα περιστατικό βαθμού 3. Κατά την *εκτεταμένη παρακολούθηση* των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη, αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις στο 17,9% (βαθμού ≥3, 6,5%) των ασθενών και CMV λοιμώξεις στο 32,3% (βαθμού ≥3, 11,4%) των ασθενών. CMV λοίμωξη με συμμετοχή οργάνων παρουσιάστηκε σε πάρα πολύ λίγους ασθενείς. CMV κολίτιδα, CMV εντερίτιδα και CMV γαστρεντερική λοίμωξη οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκαν σε τέσσερις, δύο και ένα ασθενείς, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν περιστατικά σηψαιμίας οποιουδήποτε βαθμού, περιλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας, στο 25,4% (βαθμού ≥3, 21,9%) των ασθενών. Περιστατικά ουρολοιμώξεων και σηψαιμίας αναφέρθηκαν με χαμηλότερη συχνότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία GvHD (9,8%) σε σύγκριση με τους ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Λοιμώξεις με CMV αναφέρθηκαν σε 31,4% των παιδιατρικών ασθενών (βαθμού 3, 5,9%).

Στη φάσης 3 μελέτη της χρόνιας GvHD (REACH3), κατά την *περίοδο σύγκρισης*, αναφέρθηκε λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος στο 8,5% (βαθμού ≥3, 1,2%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 6,3% (βαθμού ≥3, 1,3%) στο σκέλος της BAT. Αναφερθήκαν λοιμώξεις από ιό BK στο 5,5% (βαθμού ≥3, 0,6%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 1,3% στο σκέλος της BAT. Αναφέρθηκαν λοιμώξεις CMV στο 9,1% (βαθμού ≥3, 1,8%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 10,8% (βαθμού ≥3, 1,9%) στο σκέλος της BAT. Περιστατικά σηψαιμίας αναφέρθηκαν στο 2,4% (βαθμού ≥3, 2,4%) των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 6,3% (βαθμού ≥3, 5,7%) στο σκέλος της BAT. Κατά την *εκτεταμένη παρακολούθηση* των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη, αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις από ιό BK στο 9,3% (βαθμού ≥3, 1,3%) και 4,9% (βαθμού ≥3, 0,4%) των ασθενών αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν CMV λοιμώξεις και περιστατικά σηψαιμίας στο 8,8% (βαθμού ≥3, 1,3%) και 3,5% (βαθμού ≥3, 3,5%) των ασθενών αντίστοιχα. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια GvHD, ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 5,5% (βαθμού 3, 1,8%) των ασθενών και λοίμωξη με τον ιό BK αναφέρθηκε σε 1,8% (όχι βαθμού ≥3) των ασθενών. Λοιμώξεις με CMV παρατηρήθηκαν σε 7,3% (όχι βαθμού ≥3) των ασθενών.

Αυξημένη λιπάση
Κατά την περίοδο τυχαιοποίησης της μελέτης RESPONSE, η επιδείνωση των τιμών λιπάσης ήταν υψηλότερη στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, κυρίως λόγω των διαφορών μεταξύ του βαθμού 1 αυξήσεων (18,2% έναντι 8,1%). Οι αυξήσεις βαθμού ≥2 ήταν όμοιες μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Στη RESPONSE 2, οι συχνότητες ήταν συγκρίσιμες αναμεταξύ του σκέλους ρουξολιτινίμπης και ελέγχου (10,7% έναντι 8%). Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση των φάσης 3 PV μελετών, 7,4% και 0,9% των ασθενών ανάφεραν αυξήσεις λιπάσης βαθμού 3 και βαθμού 4. Δεν αναφέρθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας ταυτόχρονα με τις αυξημένες τιμές λιπάσης.

Στις μελέτες φάσης 3 στην MF, οι αυξημένες τιμές λιπάσης αναφέρθηκαν σε 18,7% και 19,3% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης συγκριτικά με 16,6% και 14,0% στο σκέλος ελέγχου στις μελέτες COMFORT-I και COMFORT-II, αντίστοιχα. Στους ασθενείς με αυξημένες τιμές λιπάσης, δεν αναφέρθηκαν ταυτόχρονα σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας.

Στην *περίοδο σύγκρισης* της φάσης 3 μελέτης της οξείας GvHD (REACH2), έχουν αναφερθεί νέες ή επιδεινωμένες τιμές λιπάσης στο 19,7% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 12,5% (βαθμού ≥3, 6,0%) στο σκέλος της BAT, οι ανάλογες βαθμού 3 (3,1% έναντι 5,1%) και βαθμού 4 (0% έναντι 0,8%) αυξήσεις ήταν όμοιες. Κατά την *εκτεταμένη παρακολούθηση* των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη, αναφέρθηκαν αυξημένες τιμές λιπάσης σε 32,2% των ασθενών, βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκαν στο 8,7% και 2,2% των ασθενών αντίστοιχα. Αυξημένη λιπάση αναφέρθηκε σε 20,4% των παιδιατρικών ασθενών (βαθμού 3 και 4: 8,5% και 4,1%, αντίστοιχα).

Στην *περίοδο σύγκρισης* της φάσης 3 μελέτης της χρόνιας GvHD (REACH3), έχουν αναφερθεί νέες ή επιδεινωμένες τιμές λιπάσης στο 32,1% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με 23,5% (βαθμού ≥3, 6,0%) στο σκέλος της BAT, οι ανάλογες βαθμού 3 (10,6% έναντι 6,2%) και βαθμού 4 (0,6% έναντι 0%) αυξήσεις ήταν όμοιες. Κατά την *εκτεταμένη παρακολούθηση* των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη, αναφέρθηκαν αυξημένες τιμές λιπάσης σε 35,9% των ασθενών, βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκαν στο 9,5% και 0,4% των ασθενών αντίστοιχα. Αυξημένη

λιπάση αναφέρθηκε με χαμηλότερη συχνότητα (20,4%, βαθμού 3 και 4: 3,8% και 1,9%, αντίστοιχα) σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αυξημένη συστολική πίεση αίματος
Στις πιλοτικές κλινικές μελέτες φάσης 3 στην MF παρατηρήθηκε μια αύξηση 20 mmHg ή περισσότερο σε σχέση με την αρχική συστολική πίεση του αίματος, σε 31,5% των ασθενών σε τουλάχιστον μια επίσκεψη συγκριτικά με 19,5% των ασθενών σε θεραπεία ελέγχου. Στην COMFORT-I (ασθενείς MF) η μέση αύξηση της συστολικής πίεσης αίματος με βάση την αρχική ήταν 0 έως 2 mmHg με ρουξολιτινίμπη έναντι μιας μείωσης 2 έως 5 mmHg στο σκέλος με εικονικό φάρμακο. Στην COMFORT-II οι μέσες τιμές έδειξαν μικρή διαφορά μεταξύ των ασθενών με MF σε θεραπεία με ρουξολιτινίμπη και των ασθενών με MF σε θεραπεία ελέγχου.

Κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της πιλοτικής μελέτης σε ασθενείς με PV, η μέση συστολική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε κατά 0,65 mmHg στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης, έναντι μιας μείωσης κατά 2 mmHg στο σκέλος της BAT.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς
Έγινε ανάλυση για την ασφάλεια σε ένα σύνολο 106 ασθενών ηλικίας 2 έως <18 ετών με GvHD: 51 ασθενείς (45 ασθενείς στη REACH4 και 6 ασθενείς στη REACH2) σε μελέτες οξείας GvHD και 55 ασθενείς (45 ασθενείς στη REACH5 και 10 ασθενείς στη REACH3) σε μελέτες χρόνιας GvHD. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς.

Ηλικιωμένοι
Έγινε ανάλυση για την ασφάλεια σε ένα σύνολο 29 ασθενών στη μελέτη REACH2 και 25 ασθενείς στη μελέτη REACH3 ηλικίας >65 ετών που έλαβαν θεραπεία με ρουξολιτινίμπη. Συνολικά, δεν ταυτοποιήθηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια και το προφίλ ασφάλειας των ασθενών >65 ετών είναι γενικά συνεπής με αυτό των ασθενών ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερδοσολογία στη ρουξολιτινίμπη. Εφάπαξ δόσεις μέχρι 200 mg έχουν χορηγηθεί με αποδεκτή οξεία ανοχή. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων που είναι υψηλότερες από τη συνιστώμενη σχετίζεται με αυξημένη μυελοκαταστολή που περιλαμβάνει λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία. Θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να ενισχύσει την αποβολή της ρουξολιτινίμπης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EJ01

Μηχανισμός δράσης

Η ρουξολιτινίμπη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των σχετιζόμενων με τις κινάσες Janus (JAK) JAK1 και JAK2 (τιμές IC_{50} της τάξεως των 3,3 nM και 2,8 nM για τα ένζυμα JAK1 και JAK2 αντίστοιχα). Αυτές μεσολαβούν και επιτυγχάνουν τη σηματοδότηση ενός αριθμού κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων οι οποίοι είναι σημαντικοί για την αιμοποίηση και την ανοσοποιητική λειτουργία.

Η MF και η PV είναι μυελοϋπερπλαστικές νεοπλασίες οι οποίες είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με απορρύθμιση της μεταγωγής σημάτων των JAK1 και JAK2. Η βάση για την απορρύθμιση πιστεύεται ότι περιλαμβάνει υψηλά επίπεδα κυκλοφορουσών κυτοκινών τα οποία ενεργοποιούν την οδό JAK-STAT, μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπερλειτουργία όπως JAK2V617F και αδρανοποίηση αρνητικών ρυθμιστικών μηχανισμών. Οι ασθενείς με MF παρουσιάζουν απορυθμισμένη μεταγωγή σημάτων ανεξάρτητα από την κατάσταση μεταλλάξεων AK2V617F. Μεταλλάξεις ενεργοποίησης στο JAK2 (V617F ή εξώνιο 12) ανευρίσκονται σε >95% των ασθενών με PV.

Η ρουξολιτινίμπη αναστέλλει τη μεταγωγή σημάτων JAK-STAT και τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών μοντέλων αιματολογικών κακοηθειών που εξαρτώνται από κυτοκίνες, καθώς επίσης και των κυττάρων Ba/F3 που έχουν καταστεί ανεξάρτητα των κυτοκινών, εκφράζοντας τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη JAK2V617F με IC_{50} που κυμαίνεται από 80 έως 320 nM.

Οι οδοί μεταγωγής σημάτων JAK-STAT παίζουν ένα ρόλο στη ρύθμιση των ανάπτυξης, τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση αρκετών τύπων ανοσοποιητικών κυττάρων που είναι σημαντικά για την παθογένεση της GvHD.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ρουξολιτινίμπη αναστέλλει την προκαλούμενη από την κυτοκίνη φωσφορυλίωση STAT3 στο ολικό αίμα υγιών ατόμων, ασθενών με MF και ασθενών με PV. Η ρουξολιτινίμπη οδήγησε σε μέγιστη αναστολή της φωσφορυλίωσης STAT3 2 ώρες μετά τη χορήγηση, η οποία επανήλθε στην αρχική τιμή σε 8 ώρες τόσο στα υγιή άτομα όσο και στους ασθενείς με MF, υποδηλώνοντας ότι δεν υπήρχε συσσώρευση ούτε του μητρικού φαρμάκου ούτε των ενεργών μεταβολιτών.

Οι αρχικές αυξήσεις σε φλεγμονώδεις δείκτες που σχετίζονται με ιδιοσυγκρασιακά συμπτώματα όπως ο TNFα, η IL-6 και η CRP σε άτομα με MF μειώθηκαν μετά από θεραπεία με ρουξολιτινίμπη. Οι ασθενείς με MF με την πάροδο του χρόνου δεν έγιναν ανθεκτικοί στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της θεραπείας με ρουξολιτινίμπη. Ομοίως, οι ασθενείς με PV επίσης παρουσιάζονται με αρχικές αυξήσεις σε φλεγμονώδεις δείκτες και αυτοί οι δείκτες μειώθηκαν κατόπιν θεραπείας με ρουξολιτινίμπη.

Σε μια ενδελεχή μελέτη του QT σε υγιή άτομα, δεν υπήρχε καμία ένδειξη δράσης της ρουξολιτινίμπης όσον αφορά την παράταση του QT/QTc με χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως το υπερθεραπευτικό επίπεδο των 200 mg, υποδεικνύοντας ότι η ρουξολιτινίμπη δεν έχει καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μυελοΐνωση
Διεξήχθηκαν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 (COMFORT-I και COMFORT-II) σε ασθενείς με MF (πρωτοπαθή MF, MF μετά από αληθή πολυκυτταραιμία, ή MF μετά από ιδιοπαθή

θρομβοκυττάρωση). Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς παρουσίασαν ψηλαφητή σπληνομεγαλία τουλάχιστον 5 cm κάτω από το όριο του πλευρικού τόξου και ενδιάμεση κατηγορία κινδύνου-2 ή υψηλού κινδύνου με βάση τα Κριτήρια Ομοφωνίας της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG). Η αρχική δόση της ρουξολιτινίμπης βασίστηκε στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων ≤100.000/mm^3 δεν πληρούσαν τη προϋπόθεση για συμμετοχή στις μελέτες COMFORT) αλλά 69 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη EXPAND, μια φάσης 1b, ανοικτή μελέτη εύρεσης δοσολογίας σε ασθενείς με MF (πρωτοπαθή MF, MF μετά από αληθή πολυκυτταραιμία, ή MF μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση) και βασικό αριθμό αιμοπεταλίων ≥50.000 και <100.000/mm^3.

Η COMFORT-I ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 309 ασθενείς οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή δεν ήταν υποψήφιοι για τη διαθέσιμη θεραπεία. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέτυχε ≥35% μείωση του αρχικού όγκου του σπληνός κατά την εβδομάδα 24 όπως μετρήθηκε με MRI ή CT.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το χρόνο διατήρησης μιας μείωσης ≥35% του αρχικού όγκου του σπληνός, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ≥50% μείωση στην ολική βαθμολογία των συμπτωμάτων, μεταβολή της ολικής βαθμολογίας των συμπτωμάτων από την αρχική έως την εβδομάδα 24 όπως μετρήθηκε με το τροποποιημένο ημερολόγιο – Έντυπο Αξιολόγησης Συμπτωμάτων MF (MFSAF) v2.0 καθώς και τη συνολική επιβίωση.

Η COMFORT-II ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη που περιλάμβανε 219 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν ρουξολιτινίμπη έναντι της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας. Στο σκέλος με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία, το 47% των ασθενών έλαβε υδροξυουρία και το 16% των ασθενών έλαβε γλυκοκορτικοειδή. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέτυχε μείωση ≥35% του αρχικού όγκου του σπληνός κατά την εβδομάδα 48, όπως αξιολογήθηκε με Μαγνητική Τομογραφία (MRI) ή Αξονική Τομογραφία (CT).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε μείωση ≥35% του όγκου του σπληνός από τον αρχικό την εβδομάδα 24 και ο χρόνος διατήρησης μιας μείωσης ≥35% από τον αρχικό όγκο του σπληνός.

Στην COMFORT-I και COMFORT-II, τα βασικά δημογραφικά και τα σχετικά με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της θεραπείας.

Πίνακας 8 Ποσοστό ασθενών με μείωση ≥35% του αρχικού όγκου του σπληνός κατά την εβδομάδα 24 στην COMFORT-I και κατά την εβδομάδα 48 στην COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ρουξολιτινίμπη N=155	Εικονικό φάρμακο (N=153)	Ρουξολιτινίμπη (N=144)	Καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (N=72)
Χρονικά σημεία	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
Αριθμός (%) των ατόμων με όγκο σπληνός μειωμένο κατά ≥35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% διαστήματα εμπιστοσύνης	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-τιμή	<0,0001		<0,0001	

Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ρουξολιτινίμπης πέτυχε μείωση ≥35% του αρχικού όγκου του σπληνός (Πίνακας 8) ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία μετάλλαξης JAK2V617F (Πίνακας 9) ή τον υπότυπο της νόσου (πρωτοπαθής MF, MF μετά από αληθή πολυκυτταραιμία, MF μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση).

Πίνακας 9 Ποσοστό ασθενών με μείωση ≥35% του αρχικού όγκου του σπλήνα με βάση την κατάσταση μετάλλαξης JAK (ρύθμιση ασφαλείας)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ρουξολιτινίμπη		Εικονικό Φάρμακο		Ρουξολιτινίμπη		Καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία	
Κατάσταση μετάλλαξης JAK	Θετικό (N=113) n (%)	Αρνητικό (N=40) n (%)	Θετικό (N=121) n (%)	Αρνητικό (N=27) n (%)	Θετικό (N=110) n (%)	Αρνητικό (N=35) n (%)	Θετικό (N=49) n (%)	Αρνητικό (N=20) n (%)
Αριθμός (%) ασθενών με μείωση του όγκου του σπλήνα κατά ≥35%	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Χρονική στιγμή	Μετά από 24 εβδομάδες				Μετά από 48 εβδομάδες			

Η πιθανότητα διατήρησης της ανταπόκρισης του σπληνός (≥35% μείωση) στη ρουξολιτινίμπη για τουλάχιστον 24 εβδομάδες ήταν 89% στην COMFORT-I και 87% στην COMFORT-II. Το 52% διατήρησε την ανταπόκριση του σπληνός για τουλάχιστον 48 εβδομάδες στην COMFORT-II.

Στην COMFORT-I, το 45,9% των ασθενών στην ομάδα της ρουξολιτινίμπης πέτυχαν ≥50% βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας των συμπτωμάτων την εβδομάδα 24 (μετράται με τη χρήση του ημερολογίου MFSAF v2.0) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με το 5,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p<0,0001$ με χρήση του ελέγχου χ^2). Η μέση μεταβολή της γενικής κατάστασης της υγείας την εβδομάδα 24, βάσει EORTC QLQ C30 ήταν +12,3 για τη ρουξολιτινίμπη και -3,4 για το εικονικό φάρμακο ($p<0,0001$).

Στην COMFORT-I, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 34,3 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης ήταν 27,1% έναντι 35,1% στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. HR 0,687, 95% CI 0,459, 1,029, p=0,0668.

Στην COMFORT-I, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 61,7 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης ήταν 44,5% (69 από 155 ασθενείς) έναντι 53,2% (82 από 154) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος θανάτου μειώθηκε κατά 31% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR 0,69, 95% CI 0,50, 0,96, p=0,025).

Στην COMFORT-II, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 34,7 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ρουξολιτινίμπη ήταν 19,9% έναντι 30,1% στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία (BAT), HR 0,48, 95% CI 0,28, 0,85, p=0,009. Και στις δύο μελέτες, τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτων που σημειώθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης προέκυψαν κυρίως από τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από τις υποομάδες μετά από αληθή πολυκυτταραιμία και μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση.

Στην COMFORT-II, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 55,9 μηνών, το ποσοστό θανάτων στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης ήταν 40,4% (59 από 146 ασθενείς) έναντι 47,9% (35 από 73 ασθενείς) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία (BAT). Ο κίνδυνος θανάτου μειώθηκε κατά 33% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με το σκέλος της BAT (HR 0,67, 95% CI 0,44, 1,02, p=0,062).

Αληθής πολυκυτταραιμία
Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης 3 (RESPONSE) σε 222 ασθενείς με PV οι οποίοι εμφάνιζαν αντοχή ή δυσανεξία σε υδροξυουρία που ορίζεται με βάση τα δημοσιευμένα κριτήρια της διεθνούς ομάδας εργασίας του Ευρωπαϊκού Δικτύου για τη Λευχαιμία (ELN). 110 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και 112 ασθενείς στο σκέλος της BAT. Η αρχική δόση της ρουξολιτινίμπης είναι 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα. Εν συνεχεία οι δόσεις προσαρμόστηκαν σε κάθε ασθενή με βάση την ανοχή και την αποτελεσματικότητα με μέγιστη δόση τα 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα. Η BAT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σε ατομική βάση για κάθε ασθενή και περιελάμβανε υδροξυουρία (59,5%), ιντερφερόνη/πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (11,7%), αναγρελίδη (7,2%), pipobroman (1,8) και παρατήρηση (15,3%).

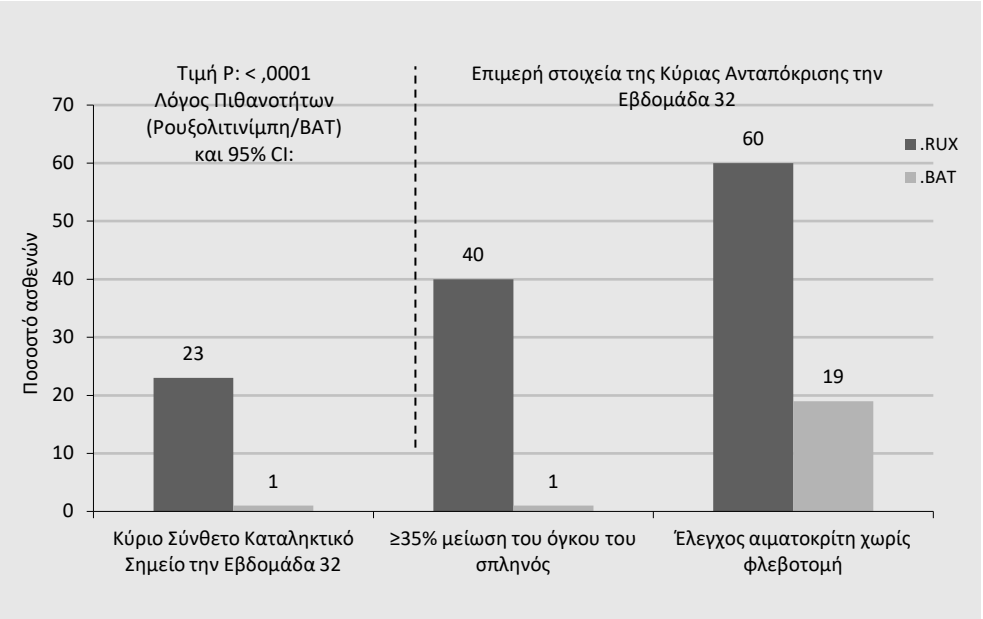
Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος 33 έως 90 έτη). Οι ασθενείς στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης είχαν διάγνωση PV για διάμεσο χρονικό διάστημα 8,2 ετών και είχαν λάβει στο παρελθόν υδροξυουρία για διάμεσο χρονικό διάστημα 3 ετών περίπου. Οι περισσότεροι ασθενείς (>80%) είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον δύο φλεβοτομές τις τελευταίες 24 εβδομάδες πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση. Συγκριτικά δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια επιβίωση και τη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών της νόσου δεν υπάρχουν.

Το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τόσο απουσία καταλληλότητας για διενέργεια φλεβοτομής (έλεγχος HCT) όσο και ≥35% μείωση του όγκου του σπληνός την εβδομάδα 32 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Η καταλληλότητα για φλεβοτομή ορίστηκε ως επιβεβαιωμένος HCT >45%, δηλ., τουλάχιστον 3 ποσοστιαίες μονάδες υψηλότερος από τον HCT που λήφθηκε κατά την έναρξη της μελέτης ή επιβεβαιωμένος HCT >48%, ανάλογα με το ποια τιμή ήταν χαμηλότερη. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο και παρέμειναν χωρίς εξέλιξη την εβδομάδα 48, καθώς επίσης και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη αιματολογική ύφεση την εβδομάδα 32.

Η μελέτη πέτυχε τον κύριο στόχο της και ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ρουξολιτινίμπης πέτυχαν το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και κάθε ένα από τα επιμέρους στοιχεία του. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμπη (23%) πέτυχαν κύρια ανταπόκριση (p<0,0001) σε σύγκριση με τη BAT (0,9%). Έλεγχος του αιματοκρίτη επιτεύχθηκε από το 60% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με το 18,8% στο σκέλος της BAT και μείωση του όγκου του σπληνός ≥35% επιτεύχθηκε από το 40% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης σε σύγκριση με το 0,9% στο σκέλος της BAT (Εικόνα 1).

Επετεύχθησαν επίσης και τα δύο βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμπη και πέτυχαν πλήρη αιματολογική ύφεση ήταν 23,6% σε σύγκριση με το 8,0% που έλαβαν BAT (p=0,0013) και το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ρουξολιτινίμπη και πέτυχαν διαρκή κύρια ανταπόκριση την εβδομάδα 48 ήταν 20% σε σύγκριση με το 0,9% που έλαβαν BAT (p<0,0001).

Εικόνα 1 Ασθενείς που πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο και στοιχεία του κύριου καταληκτικού σημείου την εβδομάδα 32



Η επιβάρυνση από τα συμπτώματα αξιολογήθηκε με τη χρήση του ηλεκτρονικού ημερολογίου του ασθενούς της συνολικής βαθμολογίας συμπτωμάτων (TSS) MPN-SAF, το οποίο αποτελούταν από 14 ερωτήσεις. Την εβδομάδα 32, το 49% και το 64% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμπη πέτυχαν ≥50% μείωση της TSS-14 και TSS-5, αντίστοιχα, σε σύγκριση με μόνο το 5% και το 11% των ασθενών που έλαβαν BAT.

Η αντίληψη του θεραπευτικού οφέλους μετρήθηκε με το ερωτηματολόγιο Συνολικής Εντύπωσης του Ασθενούς για τη Μεταβολή (PGIC). Το 66% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμπη σε σύγκριση με το 19% που αντιμετωπίστηκαν με BAT ανέφεραν βελτίωση μόλις τέσσερις εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η βελτίωση της αντίληψης του θεραπευτικού οφέλους ήταν επίσης υψηλότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρουξολιτινίμπη την εβδομάδα 32 (78% έναντι 33%).

Έχουν διεξαχθεί πρόσθετες αναλύσεις από τη μελέτη RESPONSE για να εκτιμηθεί η διάρκεια της ανταπόκρισης κατά την εβδομάδα 80 και εβδομάδα 256 μετά την τυχαιοποίηση. Από τους 25 ασθενείς που είχαν πετύχει κύρια ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 32, οι 3 ασθενείς είχαν παρουσιάσει εξέλιξη κατά την εβδομάδα 80 και 6 ασθενείς κατά την εβδομάδα 256. Η πιθανότητα διατήρησης της ανταπόκρισης από την εβδομάδα 32 έως την εβδομάδα 80 και εβδομάδα 256 ήταν 92% και 74% αντίστοιχα (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10 Διάρκεια κύριας ανταπόκρισης κατά τη μελέτη RESPONSE

	Εβδομάδα 32	Εβδομάδα 80	Εβδομάδα 256
Κύρια ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 32* n/N (%)	25/110 (23%)	δ/ε	δ/ε
Ασθενείς που διατήρησαν την κύρια ανταπόκριση	δ/ε	22/25	19/25
Πιθανότητα διατήρησης της κύριας ανταπόκρισης	δ/ε	92%	74%
* Με βάση το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο: απουσία καταλληλότητας για διενέργεια φλεβοτομής (έλεγχος HCT) και μια ≥35% μείωση στον όγκο του σπλήνα από την αρχική. δ/ε: δεν εφαρμόζεται			

Διεξήχθη μια δεύτερη τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης 3β (RESPONSE 2) σε 149 ασθενείς με PV οι οποίοι εμφάνιζαν αντοχή ή δυσανεξία σε υδροξυουρία αλλά χωρίς ψηλαφητή σπληνομεγαλία. Το κύριο καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν έλεγχο HCT (απουσία καταλληλότητας για διενέργεια φλεβοτομής) κατά την εβδομάδα 28 επιτεύχθηκε (62,2% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης έναντι 18,7% στο σκέλος της BAT). Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη αιματολογική ύφεση κατά την εβδομάδα 28 επίσης επιτεύχθηκε (23,0% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης έναντι 5,3% στο σκέλος της BAT).

Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)
Δύο τυχαιοποιημένες φάσης 3, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικές μελέτες διερεύνησαν τη ρουξολιτινίμπη σε ασθενείς 12 ετών και άνω με οξεία GvHD (REACH2) και χρόνια GvHD (REACH3) μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (alloSCT) και ανεπαρκή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή και/ή άλλες συστηματικές θεραπείες. Η αρχική δόση της ρουξολιτινίμπης ήταν 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
Στη REACH2, 309 ασθενείς με βαθμού II έως IV οξείας GvHD με αντίσταση στα κορτικοστεροειδή, τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε ρουξολιτινίμπη ή BAT. Οι ασθενείς κατηγοροποιήθηκαν με βάση τη σοβαρότητα της οξείας GvHD κατά τη χρονική στιγμή της τυχαιοποιήσεις. Η αντίσταση στα κορτικοστεροειδή καθορίστηκε όταν οι ασθενείς είχαν εξέλιξη μετά από τουλάχιστον 3 ημέρες, απέτυχε η επίτευξη ανταπόκρισης μετά από 7 ημέρες ή απέτυχε η βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών.

Η BAT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σε ατομική βάση για κάθε ασθενή και περιελάμβανε σφαιρίνη αντι-θυμοκυττάρων (ATG), εξωσωματική φωτοφαίρεση (ECP), μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα (MSC), χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (MTX), μυκοφαινολάτη μοφετίλ (MMF), αναστολείς mTOR (εβερόλιμους ή σιρόλιμους), ετανερσέπτη ή ινφλιξιμάμπη.

Επιπρόσθετα στη ρουξολιτινίμπη ή στη BAT, οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν την τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Η ρουξολιτινίμπη προστέθηκε στη συνεχή χρήση κορτικοστεροειδών και/ή αναστολέων της καλσινευρίνης (CNI) όπως η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους και/ή τοπικές ή εισπνεόμενες θεραπείες με κορτικοστεροειδή ήταν επιτρεπτές σύμφωνα με τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές.

Οι ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως μια άλλη συστηματική θεραπεία εκτός των κορτικοστεροειδών και CNI για την οξεία GvHD πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμμετέχουν στη μελέτη. Επιπρόσθετα με τα κορτικοστεροειδή και τους CNI, επιτρεπόταν η συνέχιση της λήψης της προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μόνο έαν η χρήση της ήταν για σκοπούς προφύλαξης από την οξεία GvHD (δηλ., η αγωγή είχε ξεκινήσει πριν από τη διάγνωση της οξείας GvHD) σύμφωνα με την κοινή ιατρική πρακτική.

Οι ασθενείς σε BAT μπορούσαν να περάσουν σε ρουξολιτινίμπη μετά από 28 ημέρες εάν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:
- Αποτυχία επίτευξης του ορισμού του κύριου καταληκτικού σημείου (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση κατά την ημέρα 28 Ή
- Έπειτα από απώλεια ανταπόκρισης και επίτευξη των κριτηρίων εξέλιξης, ανάμεικτη ανταπόκριση ή καθόλου ανταπόκριση, καθιστώντας απαραίτητη νέα πρόσθετη συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία για την οξεία GvHD, ΚΑΙ
- Δεν είχαν σημεία/συμπτώματα χρόνιας GvHD.

Η βαθμιαία μείωση της ρουξολιτινίμπης ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 56 για τους ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία.

Τα αρχικά δημογραφικά και χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος 12 έως 73 ετών). Η μελέτη περιλάμβανε 2,9%

έφηβους, 59,2% άνδρες και 68,9% λευκούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν κακοήθη υποκείμενη νόσο.

Η σοβαρότητα της οξείας GvHD ήταν βαθμού II σε 34% και 34%, βαθμού III σε 46% και 47% και βαθμού IV σε 20% και 19% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και της BAT, αντίστοιχα.

Οι λόγοι της ανεπαρκούς ανταπόκρισης στα κορτικοστεροείδή στα σκέλη της ρουξολιτινίμπης και της BAT ήταν 1) αποτυχία επίτευξης ανταπόκρισης μετά από 7 ημέρες θεραπείας με κορτικοστεροείδή (46,8% και 40,6%, αντίστοιχα), 2) αποτυχία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών (30,5% και 31,6%, αντίστοιχα) ή 3) εξέλιξη της νόσου μετά από 3 ημέρες θεραπείας (22,7% και 27,7%, αντίστοιχα).

Μεταξύ όλων των ασθενών, τα πιο συνήθη όργανα εμπλεκόμενα με την οξεία GvHD ήταν επιδερμίδα (54,0%) και κατώτερος γαστρεντερικός σωλήνας (68,3%). Περισσότεροι ασθενείς στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης είχαν οξεία GvHD σχετική με επιδερμίδα (60,4%) και ήπαρ (23,4%), σε σύγκριση με το BAT σκέλος (επιδερμίδα: 47,7% και ήπαρ: 16,1%).

Οι πιο συνήθεις συστηματικές θεραπείες για την οξεία GvHD που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως ήταν τα κορτικοστεροειδή+CNIs (49,4% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και 49,0% στο BAT σκέλος).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την ημέρα 28, που ορίστηκε ως το μερίδιο των ασθενών σε κάθε σκέλος με μια ολική ανταπόκριση (OR) ή μερική ανταπόκριση (PR) χωρίς την αναγκαιότητα επιπρόσθετων συστηματικών θεραπειών για μια προγενέστερη εξέλιξη, ανάμεικτη ανταπόκριση ή καθόλου ανταπόκριση με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή ακολουθώντας τα κριτήρια από Harris et al. (2016).

Το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που κατάφεραν μια CR ή PR κατά την ημέρα 28 και διατήρησαν μια CR ή PR κατά την ημέρα 56.

Η REACH2 πέτυχε τον κύριο στόχο της. Το ORR κατά την ημέρα 28 της θεραπείας ήταν υψηλότερη στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης (62,3%) συγκριτικά με το BAT σκέλος (39,4%). Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σκελών (στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel $p<0,0001$, αμφίπλευρη, OR: 2,64, 95% CI: 1,65, 4,22).

Υπήρχε επίσης ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με πλήρη ανταπόκριση στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης (34,3%) συγκριτικά με το BAT σκέλος (19,4%).

Το ORR κατά την ημέρα 28 ήταν 76% για βαθμού II GvHD, 56% για βαθμού III GvHD και 53% για βαθμού IV GvHD στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης, και 51% για βαθμού II GvHD, 38% για βαθμού III GvHD και 23% για βαθμού IV GvHD στο σκέλος BAT.

Ανάμεσα στους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση κατά την ημέρα 28 στα σκέλη της ρουξολιτινίμπης και της BAT, 2,6% και 8,4% είχαν εξέλιξη της νόσου, αντίστοιχα.

Τα συνολικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης κατά την ημέρα 28 στη REACH2

	Ρουξολιτινίμπη N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Συνολική ανταπόκριση	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65, 4,22)			
p-τιμή (αμφίπλευρη)	p <0,0001			
Πλήρης ανταπόκριση	53 (34,4)		30 (19,4)	
Μερική ανταπόκριση	43 (27,9)		31 (20,0)	

Η μελέτη πέτυχε το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο με βάση την ανάλυση των πρωτογενών δεδομένων. Το διαρκές ORR κατά την ημέρα 56 ήταν 39,6% (95% CI: 31,8, 47,8) στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και 21,9% (95% CI: 15,7, 29,3) στο BAT σκέλος. Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών (OR: 2,38, 95% CI: 1,43, 3,94, p=0,0007). Το ποσοστό των ασθενών με CR ήταν 26,6% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης έναντι 16,1% στο BAT σκέλος. Συνολικά, 49 ασθενείς (31,6%) που αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί στο BAT σκέλος μεταφέρθηκαν στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης.

Χρόνια νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
Στη REACH2, 329 ασθενείς με ήπια ή σοβαρή χρόνια GvHD με αντίσταση στα κορτικοστεροειδή, τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε ρουξολιτινίμπη ή BAT. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση τη σοβαρότητα της χρόνιας GvHD κατά τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης. Η αντίσταση στα κορτικοστεροειδή καθορίστηκε όταν οι ασθενείς είχαν έλλειψη ανταπόκρισης ή εξέλιξη της νόσου μετά από 7 ημέρες, ή είχαν επιμονή της νόσου για 4 εβδομάδες ή απέτυχε η βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών.

Η BAT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σε ατομική βάση για κάθε ασθενή και περιελάμβανε εξωσωματική φωτοφαίρεση (ECP), χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (MTX), μυκοφαινολάτη μοφετίλ (MMF), αναστολείς mTOR (εβερόλιμους ή σιρόλιμους), ινφλιξιμάμπη, ριτουξιμάμπη, πεντοστατίνη, ιματινίμπη, ή ιμπρουτινίμπη.

Επιπρόσθετα στη ρουξολιτινίμπη ή στη BAT, οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν την τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Η συνεχής χρήση κορτικοστεροειδών και CNIs όπως η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους και τοπικές ή εισπνεόμενες θεραπείες με κορτικοστεροειδή ήταν επιτρεπτές σύμφωνα με τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές.

Οι ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως μια άλλη συστηματική θεραπεία εκτός των κορτικοστεροείδών και/ή CNI για την χρόνια GvHD πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμμετέχουν στη μελέτη. Επιπρόσθετα με τα κορτικοστεροειδή και τους CNI, επιτρεπόταν η συνέχιση της λήψης της προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μόνο εάν η χρήση της ήταν για σκοπούς προφύλαξης από τη χρόνια GvHD (δηλ. η αγωγή είχε ξεκινήσει πριν από τη διάγνωση της χρόνιας GvHD) σύμφωνα με την κοινή ιατρική πρακτική.

Οι ασθενείς σε BAT μπορούσαν να περάσουν σε ρουξολιτινίμπη κατά την ημέρα 169 και μετά λόγω της εξέλιξης της νόσου, ανάμεικτη ανταπόκριση, ή αμετάβλητη ανταπόκριση, λόγω τοξικότητας στη BAT, ή λόγω έξαρσης της χρόνιας GvHD.

Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που παρουσιάζουν μετάβαση από οξεία GvHD σε χρόνια GvHD χωρίς τη βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και οποιασδήποτε συστηματικής θεραπείας δεν είναι γνωστή. Η αποτελεσματικότητα στην οξεία ή χρόνια GvHD μετά από έγχυση λεμφοκυττάρων δότη (DLI) και σε ασθενείς που δεν είχαν ανοχή στη θεραπεία με στεροειδή δεν είναι γνωστή.

Η βαθμιαία μείωση της ρουξολιτινίμπης ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 169.

Τα αρχικά δημογραφικά και χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 49 έτη (εύρος 12 έως 76 ετών). Η μελέτη περιλάμβανε 3,6% έφηβους, 61,1% άνδρες και 75,4% λευκούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν κακοήθη υποκείμενη νόσο.

Η σοβαρότητα της χρόνιας GvHD με αντίσταση στα κορτικοστεροειδή κατά τη διάγνωση ήταν ισορροπημένη μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας, με 41% και 45% ήπια και 59% και 55% σοβαρή στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και της BAT, αντίστοιχα.

Η ανεπαρκής ανταπόκριση στα κορτικοστεροείδή στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και της BAT χαρακτηρίστηκε από 1) αποτυχία επίτευξης ανταπόκρισης ή εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 7 ημέρες σε 1 mg/kg/ημέρα ισοδύναμα πρεδνιζόνης (37,6% και 44,5%, αντίστοιχα), 2) επιμονή της νόσου μετά από 4 εβδομάδες σε 0,5 mg/kg/ημέρα (35,2% και 25,6%, αντίστοιχα) ή 3) εξάρτηση στα κορτικοστεροειδή (27,3% και 29,9%, αντίστοιχα).

Μεταξύ όλων των ασθενών, 73% και 45% είχαν εμπλοκή επιδερμίδας και πνεύμονα στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης, σε σύγκριση με 69% και 41% στο BAT σκέλος.

Οι πιο συνήθεις θεραπείες για τη χρόνια GvHD που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως ήταν τα κορτικοστεροειδή μόνο (43% στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και 49% στο BAT σκέλος) και κορτικοστεροειδή+CNIs (41% των ασθενών στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης και 42% στο BAT σκέλος).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ORR κατά την ημέρα 169, που ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών σε κάθε σκέλος με μια CR ή μια PR χωρίς την αναγκαιότητα επιπρόσθετων συστηματικών θεραπειών για μια προγενέστερη εξέλιξη, ανάμεικτη ανταπόκριση ή καθόλου ανταπόκριση με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή ακολουθώντας τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (NIH).

Ένα σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς αποτυχία (FFS), ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο χρόνου έως το περιστατικό που ορίστηκε έως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι: 1) υποτροπή ή επανεμφάνιση υποκείμενης νόσου, 2) μη υποτροπιάζουσα θνησιμότητα, ή 3) προσθήκη μιας άλλης συστηματικής θεραπείας.

Η REACH3 πέτυχε τον κύριο στόχο της. Κατά τη στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων: 08-Μαΐου-2020), η ORR κατά την εβδομάδα 24 ήταν υψηλότερη στο σκέλος της ρουξολιτινίμπης (49,7%) συγκριτικά με το BAT σκέλος (25,6%). Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σκελών (στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel p<0,0001, αμφίπλευρη, OR: 2,99, 95% CI: 1,86, 4,80). Τα συνολικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Ανάμεσα στους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση κατά την ημέρα 169 στα σκέλη της ρουξολιτινίμπης και της BAT, 2,4% και 12,8% είχαν εξέλιξη της νόσου, αντίστοιχα.

Πίνακας 12 Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης κατά την ημέρα 169 στη REACH3

	Ρουξολιτινίμπη N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Συνολική ανταπόκριση	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86, 4,80)			
p-τιμή (αμφίπλευρη)	p <0,0001			
Πλήρης ανταπόκριση	11 (6,7)		5 (3,0)	
Μερική ανταπόκριση	71 (43,0)		37 (22,6)	

Το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο, FFS, παρουσίασε μια στατιστικά σημαντική 63% μείωση ρίσκου έναντι της BAT (HR: 0,370; 95% CI: 0,268, 0,510, p<0,0001). Στους 6-μήνες, η

πλειοψηφία των περιστατικών FFS ήταν «πρόσθετη ή έναρξη μιας άλλης συστηματικής θεραπείας για τη GvHD» (πιθανότητα για αυτό το περιστατικό ήταν 13,4% έναντι 48,5% για τα σκέλη της ρουξολιτινίμπης και της BAT, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα για την «υποτροπή υποκείμενης νόσου» και μη υποτροπιάζουσα θνησιμότητα (NMR) ήταν 2,46% έναντι 2,57% και 9,19% έναντι 4,46%, στα σκέλη της ρουξολιτινίμπης και της BAT, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα αθροιστικά περιστατικά μεταξύ των θεραπευτικών σκελών κατά την εστίαση μόνο στη NMR.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ρουξολιτινίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της MF και της PV. Στον παιδιατρικό πληθυσμό της GvHD ηλικίας άνω των 2 ετών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρουξολιτινίμπης υποστηρίζονται από τα στοιχεία από τις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3, REACH2 και REACH3 και από τις ανοικτές, ενός σκέλους μελέτες φάσης 2 REACH4 και REACH5 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο μονός σκέλους σχεδιασμός δεν απομονώνει τη συνεισφορά της ρουξολιτινίμπης στη συνολική αποτελεσματικότητα.

Οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
Στη REACH4, 45 παιδιατρικοί ασθενείς με βαθμού II έως IV οξεία GvHD υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρουξολιτινίμπη και κορτικοστεροειδή +/– CNIs για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της ρουξολιτινίμπης. Οι ασθενείς συμμετείχαν σε 4 ομάδες με βάση την ηλικία (Ομάδα 1 [≥12 ετών έως <18 ετών, N=18], Ομάδα 2 [≥6 ετών έως <12 ετών, N=12], Ομάδα 3 [≥2 ετών έως <6 ετών N=15] και Ομάδα 4 [≥28 ημερών έως <2 ετών, N=0]). Οι δόσεις που δοκιμάστηκαν ήταν 10 mg δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 1, 5 mg δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 2 και 4 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 3 και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 24 εβδομάδες ή μέχρι τη διακοπή. Η ρουξολιτινίμπη χορηγήθηκε είτε ως 5 mg δισκίο ή κάψουλα/πόσιμο διάλυμα για παιδιατρικούς ασθενείς <12 ετών.

Οι ασθενείς συμμετείχαν με κατάσταση νόσου είτε ανθεκτική στα στεροειδή ή πρωτοθεραπευόμενη. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανθεκτικοί στα στεροειδή με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές ή την απόφαση του ιατρού στην περίπτωση που οι θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές δεν ήταν διαθέσιμες και τους επιτράπηκε να λάβουν όχι περισσότερες από μια επιπρόσθετη προηγούμενη συστηματική θεραπεία για οξεία GvHD επιπρόσθετα με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν πρωτοθεραπευόμενοι εάν δεν είχαν λάβει οποιαδήποτε προηγούμενη συστηματική θεραπεία για οξεία GvHD (εκτός από 72 ωρών κατά το μέγιστο προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μεθυλπρεδνισολόνης ή ισοδύναμης μετά την έναρξη της οξείας GvHD). Επιπρόσθετα στη ρουξολιτινίμπη, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συστημικά κορτικοστεροειδή και/ή CNI (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και θεραπείες με τοπικά κορτικοστεροειδή ήταν, επίσης, επιτρεπτές με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές. Στη REACH4, 40 ασθενείς (88,9%) έλαβαν ταυτόχρονα CNIs. Οι ασθενείς θα μπορούσαν επίσης να είχαν λάβει τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Η ρουξολιτινίμπη επρόκειτο να διακοπεί σε περίπτωση έλλειψης ανταπόκρισης στη θεραπεία για οξεία GvHD κατά την ημέρα 28.

Η βαθμιαία μείωση της ρουξολιτινίμπης ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 56.

Οι άνδρες και γυναίκες ασθενείς αποτελούσαν το 62,2% (n=28) και το 37,8% (n=17) των ασθενών, αντίστοιχα. Συνολικά, 27 ασθενείς (60,0%) είχαν υποκείμενη κακοήθεια, συχνότερα λευχαιμία (26 ασθενείς, 57,8%). Μεταξύ των 45 παιδιατρικών ασθενών που συμμετείχαν στη REACH4, 13 (28,9%) είχαν πρωτοθεραπευόμενη οξεία GvHD και 32 (71,1%) είχαν ανθεκτική στα στεροειδή οξεία GvHD. Αρχικά, 64,4% των ασθενών είχαν βαθμού II, 26,7% είχαν βαθμού III και 8,9% είχαν βαθμού IV οξεία GvHD.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την ημέρα 28 (κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) στη REACH4 ήταν 84,4% (90% CI: 72,8, 92,5) σε όλους τους ασθενείς, με CR

σε 48,9% των ασθενών και PR σε 35,6% των ασθενών. Όσον αφορά την κατάσταση πριν από τη θεραπεία, το ORR κατά την ημέρα 28 ήταν 90,6% σε ανθεκτικούς στα στεροειδή (SR) ασθενείς.

Το ποσοστό διαρκούς ORR κατά την ημέρα 56 (δευτερεύον καταληκτικό σημείο) υπολογισμένο από την αναλογία των ασθενών που πέτυχαν CR και PR κατά την ημέρα 28 και διατήρησαν CR και PR κατά την ημέρα 56 ήταν 66,7% σε όλους τους ασθενείς στη REACH4 και 68,8% σε SR ασθενείς.

Χρόνια νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
Στη REACH5, 45 παιδιατρικοί ασθενείς με ήπια ή σοβαρή χρόνια GvHD υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρουξολιτινίμπη και κορτικοστεροειδή +/– CNIs για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της θεραπείας με ρουξολιτινίμπη. Οι ασθενείς συμμετείχαν σε 4 ομάδες με βάση την ηλικία (Ομάδα 1 [≥12 ετών έως <18 ετών, N=22], Ομάδα 2 [≥6 ετών έως <12 ετών, N=16], Ομάδα 3 [≥2 ετών έως <6 ετών N=7] και Ομάδα 4 [≥28 ημερών έως <2 ετών, N=0]). Οι δόσεις που δοκιμάστηκαν ήταν 10 mg δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 1, 5 mg δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 2 και 4 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα για την Ομάδα 3και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 39 κύκλους/156 εβδομάδες ή μέχρι τη διακοπή. Η ρουξολιτινίμπη χορηγήθηκε είτε ως 5 mg δισκίο ή πόσιμο διάλυμα για παιδιατρικούς ασθενείς <12 ετών.

Οι ασθενείς συμμετείχαν με κατάσταση νόσου είτε ανθεκτική στα στεροειδή ή πρωτοθεραπευόμενη. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανθεκτικοί στα στεροειδή με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές ή την απόφαση του ιατρού στην περίπτωση που οι θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές δεν ήταν διαθέσιμες και τους επιτράπηκε να λάβουν επιπρόσθετη προηγούμενη συστηματική θεραπεία για χρόνια GvHD επιπρόσθετα με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν πρωτοθεραπευόμενοι εάν δεν είχαν λάβει οποιαδήποτε προηγούμενη συστηματική θεραπεία για χρόνια GvHD (εκτός από 72 ωρών κατά το μέγιστο προηγούμενης συστηματικής θεραπείας μεθυλπρεδνισολόνης ή ισοδύναμης μετά την έναρξη της χρόνιας GvHD). Επιπρόσθετα στη ρουξολιτινίμπη, οι ασθενείς συνέχισαν χρήση συστημικών κορτικοστεροειδών και/ή CNI (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και θεραπείες με τοπικά κορτικοστεροειδή ήταν, επίσης, επιτρεπτές με βάση τις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές. Στη REACH5, 23 ασθενείς (51,1%) έλαβαν ταυτόχρονα CNIs. Οι ασθενείς θα μπορούσαν επίσης να είχαν λάβει τυπική υποστηρικτική αγωγή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων περιλαμβανομένων των αντι-μολυσματικών φαρμακευτικών προϊόντων και την υποστήριξη μετάγγισης. Η ρουξολιτινίμπη επρόκειτο να διακοπεί σε περίπτωση έλλειψης ανταπόκρισης στη θεραπεία για χρόνια GvHD κατά την ημέρα 169.

Η βαθμιαία μείωση της ρουξολιτινίμπης ήταν επιτρεπτή μετά την επίσκεψη κατά την ημέρα 169.

Οι άνδρες και γυναίκες ασθενείς αποτελούσαν το 64,4% (n=29) και το 35,6% (n=16) των ασθενών, αντίστοιχα, με 30 ασθενείς (66,7%) με ιστορικό νόσου υποκείμενης κακοήθειας πριν από τη μεταμόσχευση, συχνότερα λευχαιμία (27 ασθενείς, 60%).

Μεταξύ των 45 παιδιατρικών ασθενών που συμμετείχαν στη REACH5, 17 (37,8%) είχαν πρωτοθεραπευόμενη χρόνια GvHD και 28 (62,2%) είχαν SR χρόνια GvHD. Η νόσος ήταν σοβαρή σε 62,2% των ασθενών και ήπια σε 37,8% των ασθενών. Τριάντα ένας (68,9%) ασθενείς είχα προσβολή του δέρματος, δεκαοκτώ (40%) είχαν προσβολή του στόματος και δεκατέσσερις (31,1%) είχαν προσβολή του πνεύμονα.

Το ORR κατά την ημέρα 169 (κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 40% (90% CI: 27,7, 53,3) σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς στη REACH5 και 39,3% σε SR ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρουξολιτινίμπη, σύμφωνα με το Σύστημα Βιοφαρμακευτικής Ταξινόμησης (ΣΒΤ), είναι μια ουσία κατηγορίας 1, με χαρακτηριστικά υψηλής διαπερατότητας, υψηλής διαλυτότητας και ταχείας διάλυσης. Σε κλινικές μελέτες, η ρουξολιτινίμπη απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος

χορήγηση, με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) να επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά τη δόση. Σύμφωνα με μια μελέτη ισορροπίας ανθρώπινης μάζας, η από του στόματος απορρόφηση της ρουξολιτινίμπης, ως ρουξολιτινίμπη ή μεταβολίτες που σχηματίζονται κατά την πρώτη δίοδο είναι 95% ή μεγαλύτερη. Η μέση συγκέντρωση C_{max} και η ολική έκθεση (AUC) αυξήθηκαν ανάλογα σε ένα δοσολογικό εύρος 5 έως 200 mg. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική της ρουξολιτινίμπης κατά τη χορήγηση με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η μέση συγκέντρωση C_{max} ήταν μέτρια μειωμένη (24%) ενώ η μέση AUC ήταν σχεδόν αμετάβλητη (4% αύξηση) κατά τη χορήγηση με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με MF και PV είναι 75 λίτρα, 67,5 λίτρα στους εφήβους και ενήλικες ασθενείς με οξεία GvHD και 60,9 λίτρα στους εφήβους και ενήλικες ασθενείς με χρόνια GvHD. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 30 λίτρα σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ή χρόνια GvHD και με επιφάνεια σώματος (BSA) κάτω του 1 m^2. Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις της ρουξολιτινίμπης, το ποσοστό δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* ανέρχεται περίπου στο 97%, κυρίως στην αλβουμίνη. Μια μελέτη αυτοραδιογραφίας σε ολόκληρο το σώμα που διενεργήθηκε σε αρουραίους κατέδειξε ότι η ρουξολιτινίμπη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Η ρουξολιτινίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 (>50%), με επιπλέον συνεισφορά από το CYP2C9. Η μητρική ουσία είναι η επικρατέστερη στο ανθρώπινο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 60% του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο στην κυκλοφορία. Στο πλάσμα υπάρχουν δύο σημαντικοί και ενεργοί μεταβολίτες που αντιπροσωπεύουν το 25% και 11% της μητρικής AUC. Οι μεταβολίτες αυτοί έχουν το ένα δεύτερο έως το ένα πέμπτο της μητρικής φαρμακολογικής δράσης που σχετίζεται με JAK. Το συνολικό άθροισμα όλων των ενεργών μεταβολιτών συμβάλλει στο 18% της συνολικής φαρμακοδυναμικής της ρουξολιτινίμπης. Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η ρουξολιτινίμπη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή το CYP3A4 και δεν είναι ισχυρός επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4, σύμφωνα με μελέτες *in vitro*. *In vitro* δεδομένα υποδηλώνουν πως η ρουξολιτινίμπη πιθανό να αναστέλλει το P-gp και BCRP.

Αποβολή

Η ρουξολιτινίμπη αποβάλλεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Η μέση ημιζωή για την απομάκρυνση της ρουξολιτινίμπης είναι περίπου 3 ώρες. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση [^{14}C]-σημασμένης ρουξολιτινίμπης σε υγιή ενήλικα άτομα, η απομάκρυνση πραγματοποιήθηκε κυρίως μέσω του μεταβολισμού, με το 74% της ραδιενέργειας να εκκρίνεται στα ούρα και το 22% μέσω των κοπράνων. Η αναλλοίωτη μητρική ουσία αντιστοιχούσε σε λιγότερο από 1% της συνολικής ραδιενέργειας που αποβλήθηκε.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η αναλογικότητα των δόσεων καταδείχθηκε σε μελέτες εφάπαξ δόσης και πολλαπλών δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Επιδράσεις ηλικίας, φύλου και φυλής
Με βάση τις μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ρουξολιτινίμπης όσον αφορά το φύλο και τη φυλή.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού
Σε μια αξιολόγηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με MF, δεν καταγράφηκε εμφανής σχέση μεταξύ της από του στόματος κάθαρσης και της ηλικίας ή της φυλή του ασθενούς. Η προβλεπόμενη από του στόματος κάθαρση ήταν 17,7 l/h στις γυναίκες και 22,1 l/h στους άντρες με

39% διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ασθενών με MF. Η κάθαρση ήταν 12,7 l/h σε ασθενείς με PV, με 42% διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ασθενών και δεν σημειώθηκε εμφανής σχέση μεταξύ της από στόματος κάθαρσης και του φύλου, της ηλικίας του ασθενούς ή της φυλής, βάσει μιας αξιολόγησης φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με PV. Η κάθαρση ήταν 10,4 l/h σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με οξεία GvHD και 7,8 l/h σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με χρόνια GvHD, με 49% διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ασθενών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ή χρόνια GvHD και με BSA κάτω του 1 m^2, η κάθαρση ήταν μεταξύ 6,5 και 7 l/h. Δεν σημειώθηκε εμφανής σχέση μεταξύ της από στόματος κάθαρσης και του φύλου, της ηλικίας του ασθενούς ή της φυλής, βάσει μιας αξιολόγησης φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με GvHD. Σε δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα, η έκθεση αυξήθηκε σε ασθενείς με GvHD με χαμηλή BSA. Σε υποκείμενα με μια BSA 1 m^2, 1,25 m^2 και 1,5 m^2, η προβλεπόμενη μέση έκθεση ήταν 31%, 22% και 12% υψηλότερη από τον τυπικό ενήλικα (1,79 m^2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η φαρμακοκινητική της ρουξολιτινίμπης στους παιδιατρικούς ασθενείς <18 ετών με MF και PV δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Όπως στους ενήλικες ασθενείς με GvHD, η ρουξολιτινίμπη απορροφήθηκε γρήγορα μετά από χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς με GvHD. Δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα σε παιδιά μεταξύ 6 και 11 ετών πέτυχε συγκρίσιμη έκθεση με δόση 10 mg δύο φορές την ημέρα σε εφήβους και ενήλικες με οξεία και χρόνια GvHD, επιβεβαιώνοντας την προσέγγιση έκθεσης αντιστοίχισης που εφαρμόστηκε ως μέρος της υπόθεσης παρεκβολής. Σε παιδιά μεταξύ 2 και 5 ετών με οξεία και χρόνια GvHD, η προσέγγιση έκθεσης αντιστοίχισης πρότεινε δόση 8 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα.

Η ρουξολιτινίμπη δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ή χρόνια GvHD ηλικίας κάτω των 2 ετών, επομένως, μοντελοποίηση που λαμβάνει υπόψη σχετικές με την ηλικία πτυχές έχει χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την έκθεση σε αυτούς τους ασθενείς, με βάση τα δεδομένα για τους ενήλικες ασθενείς.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση συγκεντρωτικού πληθυσμού σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία και χρόνια GvHD, η κάθαρση της ρουξολιτινίμπης μειώθηκε με μείωση της BSA. Μετά τη διόρθωση για την επίδραση της BSA, άλλοι δημογραφικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της ρουξολιτινίμπης.

Νεφρική δυσλειτουργία
Η νεφρική λειτουργία καθορίσθηκε χρησιμοποιώντας τόσο την Τροποποίηση της Δίαιτας στην Νεφρική Νόσο (MDPD) όσο και την κρεατινίνη των ούρων. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg ρουξολιτινίμπης, η έκθεση της ρουξολιτινίμπης ήταν παρόμοια στα άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας και στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, οι τιμές της AUC πλάσματος για τους μεταβολίτες της ρουξολιτινίμπης εμφάνιζαν αυξητική τάση με την αύξηση της σοβαρότητας της νεφρικής δυσλειτουργίας παρουσιάζοντας πιο σημαντική αύξηση στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και με νεφρική νόσο τελικού σταδίου συνιστάται τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Η χορήγηση κατά τις ημέρες της αιμοδιύλισης μειώνει την εκθέση του μεταβολίτη, αλλά επίσης και τη φαρμακοδυναμική επίδραση, ειδικότερα στις μέρες ανάμεσα στην αιμοδιύλιση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας
Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg ρουξολιτινίμπης σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας, η μέση τιμή της AUC της ρουξολιτινίμπης ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας κατά 87%, 28% και 65%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν παρατηρήθηκε σαφής σχέση μεταξύ της AUC και του βαθμού έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας με βάση τις βαθμολογίες Child-Pugh. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν παρατεταμένος στους ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σύγκριση με τις ομάδες των υγιών ατόμων (4,1 έως 5,0 ώρες έναντι 2,8 ώρες). Στους MF και PV ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% περίπου (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς με GvHD με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας που δεν σχετίζεται με τη GvHD, η αρχική δόση της ρουξολιτινίμπης πρέπει να μειωθεί κατά 50%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ρουξολιτινίμπη έχει αξιολογηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και σε μια μελέτη καρκινογένεσης. Τα όργανα-στόχος που συνδέονται με τη φαρμακολογική δράση της ρουξολιτινίμπης σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης περιλαμβάνουν το μυελό των οστών, το περιφερικό αίμα και τους λεμφικούς ιστούς. Λοιμώξεις που γενικά σχετίζονται με ανοσοκαταστολή παρατηρήθηκαν σε σκύλους. Σε μια μελέτη τηλεμετρίας σε σκύλους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε συνδυασμό με αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού και σε μια αναπνευστική μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη μείωση στον κατά λεπτόν εισπνεόμενο όγκο. Στις μελέτες σε σκύλους και αρουραίους, τα περιθώρια (βάσει της αδέσμευτης συγκέντρωσης C_{max}) στα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες επίπεδα ήταν 15,7 και 10,4 φορές μεγαλύτερα, αντίστοιχα, από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο των 25 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αξιολόγηση των νευροφαρμακολογικών επιδράσεων της ρουξολιτινίμπης δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις.

Σε μελέτες σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, η χορήγηση της ρουξολιτινίμπης είχε επιπτώσεις στην ανάπτυξη και στα μέτρα των οστών. Μειωμένη ανάπτυξη των οστών παρατηρήθηκε σε δόσεις ≥5 mg/kg/ημέρα όταν η θεραπεία άρχισε την 7^{η} ημέρα μετά τη γέννηση (σε σύγκριση με το νεογέννητο του ανθρώπου) και ≥15 mg/kg/ημέρα όταν η θεραπεία άρχισε την 14^{η} ή 21^{η} ημέρα μετά τη γέννηση (σε σύγκιρη με το βρέφος του ανθρώπου, 1-3 ετών). Τα κατάγματα και ο πρώιμος τερματισμός των αρουραίων παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥30 mg/kg/ημέρα όταν η θεραπεία άρχισε την 7^{η} μέρα μετά τη γέννηση. Με βάση τη μη συνδεδεμένη AUC η έκθεση στο NOAEL (επίπεδο ανεπιθύμητων ενεργειών χωρίς παρατηρούμενο αποτέλεσμα) σε νεαρούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μετά τη μεταγεννητική ημέρα 7 ήταν 0,3 φορές υψηλότερη από εκείνη των ενηλίκων ασθενών στα 25 mg δύο φορές την ημέρα, ενώ η μειωμένη ανάπτυξη των οστών και τα κατάγματα εμφανίστηκαν σε εκθέσεις που ήταν 1,5 και 13 φορές μεγαλύτερες από εκείνες των ενηλίκων ασθενών στα 25 mg δύο φορές την ημέρα, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά πιο σοβαρά όταν η χορήγηση ξεκίνησε νωρίτερα στη μεταγεννητική περίοδο. Εκτός από την ανάπτυξη των οστών, οι επιδράσεις της ρουξολιτινίμπης σε νεαρούς αρουραίους ήταν παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων αρουραίων. Οι νεαροί αρουραίοι είναι πιο ευαίσθητοι από τους ενηλίκους αρουραίους στην τοξικότητα της ρουξολιτινίμπης.

Η ρουξολιτινίμπη μείωσε το βάρος των εμβρύων και αύξησε την απώλεια μετά την εμφύτευση σε μελέτες με ζώα. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογενούς δράσης σε αρουραίους και κουνέλια. Παρόλα αυτά, τα όρια έκθεσης σε σχέση με την υψηλότερη κλινική δόση ήταν χαμηλά και επομένως τα αποτελέσματα είχαν περιορισμένη σημασία για τον άνθρωπο. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκαν ελαφρώς παρατεταμένη περίοδος κυοφορίας, μείωση του αριθμού των σημείων εμφύτευσης και μειωμένος αριθμός νεογνών. Στα νεογνά παρατηρήθηκε μειωμένο μέσο αρχικό σωματικό βάρος και μικρή περίοδος αύξησης μειωμένου μέσου σωματικού βάρους. Σε θηλάζοντες αρουραίους η ρουξολιτινίμπη και/ή οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο γάλα σε συγκέντρωση 13 φορές μεγαλύτερη από τη μητρική συγκέντρωση στο πλάσμα. Η ρουξολιτινίμπη δεν είχε μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση. Η ρουξολιτινίμπη δεν ήταν καρκινογόνο στο διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού Tg.rasH2.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη K-30

Γλυκολικό νατριούχο άμυλο
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC/PCTFE/PVC-αλουμίνιο ή διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

- Συσκευασίες που περιέχουν 14, 20, 56 ή 196 δισκία ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) δισκία σε κυψέλες.
- Συσκευασίες που περιέχουν 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ή 196 × 1 δισκία ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 × 1 (3 συσκευασίες των 56 × 1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
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 δισκία
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 δισκία
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 δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: https://www.ema.europa.eu.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ενα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:
- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΟΝΑΔΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

14 δισκία
20 δισκία
56 δισκία
196 δισκία
14 × 1 δισκία
20 × 1 δισκία
56 × 1 δισκία
196 × 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) δισκία.
Πολυσυσκευασία: 168 × 1 (3 συσκευασίες των 56 × 1) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

56 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.
56 × 1 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/007 56 δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.





ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΟΝΑΔΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

14 δισκία
20 δισκία
56 δισκία
196 δισκία
14 × 1 δισκία
20 × 1 δισκία
56 × 1 δισκία
196 × 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) δισκία.
Πολυσυσκευασία: 168 × 1 (3 συσκευασίες των 56 × 1) δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

56 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.
56 × 1 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/017 56 δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.





ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΟΝΑΔΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Δισκίο

14 δισκία
20 δισκία
56 δισκία
196 δισκία
14 × 1 δισκία
20 × 1 δισκία
56 × 1 δισκία
196 × 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) δισκία.
Πολυσυσκευασία: 168 × 1 (3 συσκευασίες των 56 × 1) δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία

56 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.
56 × 1 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/027 56 δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΟΝΑΔΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

14 δισκία
20 δισκία
56 δισκία
196 δισκία
14 × 1 δισκία
20 × 1 δισκία
56 × 1 δισκία
196 × 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18.	**ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) δισκία.
Πολυσυσκευασία: 168 × 1 (3 συσκευασίες των 56 × 1) δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ρουξολιτινίμπης (ως ημιφουμαρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

56 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.
56 × 1 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2076/037 56 δισκία (πολυσυσκευασία)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 δισκία (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.



Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ruxolitinib Zentiva 5 mg δισκία
Ruxolitinib Zentiva 10 mg δισκία
Ruxolitinib Zentiva 15 mg δισκία
Ruxolitinib Zentiva 20 mg δισκία
ρουξολιτινίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.
- Οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι για εσάς ή το παιδί σας – αλλά στο φύλλο οδηγιών χρήσης θα αναφέρεται μόνο το «εσείς».

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ruxolitinib Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ruxolitinib Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Ruxolitinib Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ruxolitinib Zentiva
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ruxolitinib Zentiva και ποια είναι η χρήση του

Το Ruxolitinib Zentiva περιέχει τη δραστική ουσία ρουξολιτινίμπη.

Το Ruxolitinib Zentiva χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υπερμεγέθους σπλήνα ή συμπτωμάτων σχετικών με μυελοΐνωση, μια σπάνια μορφή καρκίνου του αίματος, σε ενήλικες ασθενείς.

Το Ruxolitinib Zentiva χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία οι οποίοι εμφανίζουν αντοχή ή δυσανεξία στην υδροξυουρία.

Το Ruxolitinib Zentiva χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία:
- παιδιών ηλικίας 28 ημερών και άνω και ενηλίκων με οξεία νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD).
- παιδιών ηλικίας 6 μηνών και άνω και ενηλίκων με χρόνια GvHD.

Υπάρχουν δύο μορφές GvHD: μια πρώιμη μορφή η οποία ονομάζεται οξεία GvHD και εμφανίζεται συνήθως σύντομα μετά την μεταμόσχευση και μπορεί να επηρεάσει το δέρμα, το ήπαρ και το γαστρεντερικό και μια χρόνια μορφή η οποία ονομάζεται χρόνια GvHD, που εμφανίζεται αργότερα, συνήθως από εβδομάδες έως μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σχεδόν όλα τα όργανα μπορεί να επηρεαστούν από τη χρόνια GvHD.

Πως δρα το Ruxolitinib Zentiva

Η διόγκωση του σπλήνα είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της μυελοΐνωσης. Η μυελοΐνωση είναι μια πάθηση του μυελού των οστών, στην οποία ο μυελός αντικαθίσταται από ουλώδη ιστό. Ο παθολογικός μυελός δεν μπορεί πλέον να παράγει αρκετά φυσιολογικά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα τη σημαντική διόγκωση του σπληνός. Αναστέλλοντας τη δράση ορισμένων ενζύμων (ονομάζονται

κινάσες σχετιζόμενες με Janus), το Ruxolitinib Zentiva μπορεί να μειώσει το μέγεθος του σπλήνα σε ασθενείς με μυελοΐνωση και να επιφέρει ανακούφιση από συμπτώματα όπως ο πυρετός, η νυκτερινή εφίδρωση, ο πόνος στα οστά και η απώλεια βάρους σε ασθενείς με μυελοΐνωση. Το Ruxolitinib Zentiva μπορεί να συμβάλλει στην ελάττωση του κινδύνου αρτηριακών και αγγειακών επιπλοκών.

Η αληθής πολυκυτταραιμία είναι μια διαταραχή του μυελού των οστών, κατά την οποία ο μυελός παράγει υπερβολική ποσότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το αίμα γίνεται πιο πυκνό ως αποτέλεσμα των αυξημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το Ruxolitinib Zentiva μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να μειώσει το μέγεθος του σπληνός και τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων που παράγονται στους ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία μέσω εκλεκτικού αποκλεισμού των ενζύμων που ονομάζονται Κινάσες Σχετιζόμενες με Janus (JAK1 και JAK2), μειώνοντας έτσι δυνητικά τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών αιματολογικών ή αγγειακών επιπλοκών.

Η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή αποτελεί μια επιπλοκή η οποία εμφανίζεται όταν συγκεκριμένα κύτταρα (Τ κύτταρα) στο μόσχευμα του δότη (π.χ. μυελό των οστών) δεν αναγνωρίζουν τα κύτταρα/όργανα του ξενιστή και επιτίθενται σε αυτά. Μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού των ενζύμων που ονομάζονται Κινάσες Σχετιζόμενες με Janus (JAK1 και JAK2), το Ruxolitinib Zentiva μειώνει τα συμπτώματα της οξείας και χρόνιας μορφής νόσοςμοσχεύματος έναντι ξενιστή με αποτέλεσμα τη βελτίωση της νόσου και της επιβίωσης των μεταμοσχευθέντων κυττάρων.

Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με τον τρόπο που λειτουργεί το Ruxolitinib Zentiva ή το λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ruxolitinib Zentiva

Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Ruxolitinib Zentiva
- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρουξολιτινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε (βλ. παράγραφο 2 «Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ruxolitinib Zentiva εάν:
- έχετε οποιεσδήποτε λοιμώξεις. Πιθανό να πρέπει να θεραπεύσετε τη λοίμωξη σας πριν την έναρξη του Ruxolitinib Zentiva.
- είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον ο οποίος έχει ή είχε φυματίωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις για να εξακριβώσει εάν έχετε φυματίωση ή κάποιες άλλες λοιμώξεις.
- είχατε ποτέ ηπατίτιδα Β.
- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας ή έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με το ήπαρ σας γιατί ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να σας συνταγογραφήσει διαφορετική δόση Ruxolitinib Zentiva.
- είχατε ποτέ καρκίνο, συγκεκριμένα καρκίνο του δέρματος.
- έχετε ή είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα.
- είστε ηλικίας 65 ετών και άνω. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων, περιλαμβανομένης της καρδιακής προσβολής και ορισμένων τύπων καρκίνου.
- είστε καπνιστής ή καπνίζατε στο παρελθόν.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Ruxolitinib Zentiva εάν:
- εμφανίσετε πυρετό, ρίγος ή άλλα συμπτώματα λοιμώξεων.
- εμφανίσετε χρόνιο βήχα με πτύελο με αίμα, πυρετό, εφίδρωση κατά τη διάρκεια της νύχτας και απώλεια βάρους (αυτά μπορεί να είναι σημεία φυματίωσης).

- έχετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα ή εάν κάποιος από το περιβάλλον σας παρατηρήσει ότι έχετε κάποιο από τα αυτά τα συμπτώματα: σύγχυση ή δυσκολία σκέψης, απώλεια της ισορροπίας ή δυσκολία κατά το βάδισμα, αδεξιότητα, δυσκολία στην ομιλία, μειωμένη δύναμη ή αδυναμία στη μια πλευρά του σώματος σας, θαμπή όραση και/ή απώλεια της όρασης. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μια σοβαρής λοίμωξης του εγκεφάλου και ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει περαιτέρω έλεγχο και παρακολούθηση.
- αναπτύξετε επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες (αυτά είναι ενδείξεις έρπητα ζωστήρα).
- έχετε οποιεσδήποτε μεταβολές στο δέρμα. Αυτό μπορεί να χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση, καθώς έχουν αναφερθεί ορισμένοι τύποι καρκίνου του δέρματος (μη μελανωματικοί).
- εμφανίσετε ξαφνική δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος ή πόνο στο πάνω μέρος της πλάτης, οίδημα στο πόδι ή στο χέρι, πόνο στο πόδι ή ευαισθησία, ή ερυθρότητα ή αποχρωματισμός στο πόδι ή στο χέρι καθώς αυτά είναι σημεία θρόμβων αίματος στις φλέβες.

Παιδιά και έφηβοι
Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, που υποφέρουν από μυελοΐνωση ή αληθή πολυκυτταραιμία διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Για τη θεραπεία της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή, η ρουξολιτινίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς 28 ημερών και άνω. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν διαφορετική φαρμακοτεχνική μορφή κατάλληλη για την ηλικία τους. Άλλα φάρμακα που περιέχουν ρουξολιτινίμπη μπορεί να είναι διαθέσιμα ως πόσιμο διάλυμα.

Άλλα φάρμακα και Ruxolitinib Zentiva

Ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ενώ παίρνετε Ruxolitinib Zentiva δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε ποτέ ένα νέο φάρμακο χωρίς να συνεννοηθείτε πρώτα με τον γιατρό που σας συνταγογράφησε το Ruxolitinib Zentiva. Αυτό περιλαμβάνει συνταγογραφούμενα φάρμακα, μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και φυτικά ή εναλλακτικά φάρμακα.

Είναι ιδιαιτέρως σημαντικό να αναφέρετε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του Ruxolitinib Zentiva:
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων:
    - φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, φλουκοναζόλη και βορικοναζόλη)
    - αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων (όπως η κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη ή ερυθρομυκίνη)
    - φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων, περιλαμβανομένης της λοίμωξης HIV/AIDS (όπως αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη)
    - φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C (μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη).
- Ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (νεφαζοδόνη).
- Φάρμακα για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση) και του σφιξίματος στο στήθος, βάρους ή πόνου (χρόνια στηθάγχη) (μιβεφραδίλη ή διλτιαζέμη).
- Ένα φάρμακο για τη θεραπεία του οπισθοστερνικού καύσου (σιμετιδίνη).
- Ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση της καρδιακής νόσου (αβασιμίδη).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη και λοιπά αντιεπιληπτικά).
- Φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης (ΤΒ) (ριφαμπουτίνη ή ριφαμπικίνη).
- Ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης (βαλσαμόχορτο).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι εάν τα παραπάνω σας αφορούν.

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη

Κύηση
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Μην πάρετε Ruxolitinib Zentiva κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Ruxolitinib Zentiva»).

Θηλασμός
- Μην θηλάζετε κατά τη λήψη του Ruxolitinib Zentiva (βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Ruxolitinib Zentiva»). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να σας συμβουλεύσει.

Αντισύλληψη
- Η λήψη του Ruxolitinib Zentiva δεν συνιστάται για γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυοι και δεν χρησιμοποιούν αντυσύλληψη. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για το πώς πρέπει να χρησιμοποιήσετε την κατάλληλη αντισύλληψη για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ruxolitinib Zentiva.
- Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Ruxolitinib Zentiva.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων
Εάν νιώσετε ζάλη μετά τη λήψη του Ruxolitinib Zentiva, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Το Ruxolitinib Zentiva περιέχει λακτόζη και νάτριο

Το Ruxolitinib Zentiva περιέχει λακτόζη. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο απο 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ruxolitinib Zentiva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ruxolitinib Zentiva και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για να προσδιορίσει την καλύτερη δόση για να αξιολογήσει πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία και εάν το Ruxolitinib Zentiva προκαλεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά εάν έχετε οποιαδήποτε σημάδια ή συμπτώματα λοίμωξης πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Ruxolitinib Zentiva.

Μυελοΐνωση
- Ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 5 έως 20 mg δύο φορές την ημέρα. Η μέγιστη δόση είναι 25 mg δύο φορές την ημέρα.

Αληθής πολυκυτταραιμία
- Ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10 mg δύο φορές την ημέρα. Η μέγιστη δόση έναρξης είναι 25 mg δύο φορές την ημέρα.

Οξεία και χρόνια νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
- Παιδιά 6 ετών έως κάτω των 12 ετών: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα.

- Παιδιά 12 ετών και άνω και ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Άλλα φάρμακα που περιέχουν ρουξολιτινίμπη μπορεί να είναι διαθέσιμα σε μορφή πόσιμου διαλύματος για παιδιά κάτω των 6 ετών και για ασθενείς που έχουν πρόβλημα με την κατάποση ολόκληρου του δισκίου.

Θα πρέπει να παίρνετε το Ruxolitinib Zentiva κάθε μέρα την ίδια ώρα, είτε με ή χωρίς τροφή.

Ο γιατρός σας θα σας λέει πάντα ακριβώς πόσα δισκία Ruxolitinib Zentiva να πάρετε.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Ruxolitinib Zentiva για όσο χρονικό διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ruxolitinib Zentiva από την κανονική
Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Ruxolitinib Zentiva από εκείνη που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ruxolitinib Zentiva
Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ruxolitinib Zentiva απλά πάρτε την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Ruxolitinib Zentiva είναι ήπιες έως μέτριες και γενικά υποχωρούν μετά από μερικές ημέρες ή εβδομάδες θεραπείας.

Μυελοΐνωση και αληθής πολυκυτταραιμία

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανό να είναι σοβαρές.

Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια πριν πάρετε την επόμενη προγραμματισμένη δόση εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):
- οποιοδήποτε σημείο αιμορραγίας στομάχου ή εντέρου, όπως σκούρα ή κόπρανα με αίμα, ή αιματέμεση
- μη αναμενόμενοι μώλωπες και/ή αιμορραγία, ασυνήθιστη κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση ή την ανάπαυση, ασύνηθες ωχρό δέρμα, ή συχνές λοιμώξεις – πιθανά συμπτώματα διαταραχής του αίματος
- επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες – πιθανά συμπτώματα έρπητα (*έρπητας ζωστήρ*)
- πυρετός, ρίγος ή άλλα σημεία λοιμώξεων
- χαμηλό επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*), χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία*) ή χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (*θρομβοπενία*)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς):
- οποιοδήποτε σημείο αιμορραγίας του εγκεφάλου, όπως ξαφνική αλλοίωση του βαθμού συναίσθησης, επίμονος πονοκέφαλος, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αδυναμία ή παράλυση

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις ακόλουθες όπως αναφέρονται πιο κάτω. Εάν παρουσιάσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):
- υψηλό επίπεδο χοληστερόλης ή λιπιδίων στο αίμα (*υπερτριγλυκεριδαιμία*)
- παθολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- λοιμώξεις του ουροποιητικού
- πρόσληψη βάρους
- πυρετός, βήχας, δυσκολία ή πόνος κατά την αναπνοή, συριγμός, πόνος στο στήθος κατά την αναπνοή – πιθανά συμπτώματα πνευμονίας
- υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*), η οποία μπορεί επίσης να αποτελεί την αιτία ζάλης και κεφαλαλγίας
- δυσκοιλιότητα
- υψηλά επίπεδα λιπάσης στο αίμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς):
- μειωμένος αριθμός τριών τύπων κυττάρων του αίματος: ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)
- συχνός τυμπανισμός (*μετεωρισμός*)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):
- φυματίωση
- επανεμφάνιση της λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας Β (ο οποίος μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα της επιδερμίδας και των ματιών, σκούρα καστανόχρωμα ούρα, πόνο στο στομάχι στη δεξιά πλευρά, πυρετό και αίσθημα ναυτίας ή αδιαθεσίας)

Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανό να είναι σοβαρές

Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια πριν πάρετε την επόμενη προγραμματισμένη δόση εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):
- σημεία λοίμωξεων με πυρετό που συνδέονται με:
  - μυϊκό πόνο, ερυθρότητα στο δέρμα και/ή δυσκολία στην αναπνοή (*λοίμωξη κυτταρομεγαλοϊού*)
  - πόνο κατά την ούρηση (ουρολοίμωξη)
  - γρήγορο καρδιακό παλμό, πυρετό, σύγχυση και γρήγορη αναπνοή (σηψαιμία, που είναι μια κατάσταση που συνδέεται με λοίμωξη και εκτεταμένη φλεγμονή)
- συχνές λοιμώξεις, πυρετός, ρίγος, πονόλαιμος ή εξέλκωση στόματος
- αυθόρμητη αιμορραγία ή μώλωπες – πιθανά συμπτώματα θρομβοπενίας η οποία προκαλείται από χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):
- πονοκέφαλος
- υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)
- παθολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος, περιλαμβανομένων:
  - του αυξημένου επίπεδου λιπάσης και/ή αμυλάσης
  - του αυξημένου επίπεδου χοληστερόλης
  - του αυξημένου επίπεδου ενός μυϊκού ενζύμου (αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση στο αίμα)

- του αυξημένου επίπεδου κρεατινίνης, ενός ενζύμου το οποίο μπορεί να υποδεικνύει ότι οι νεφροί σας δεν λειτουργούν κανονικά
- χαμηλός αριθμός όλων των αιμοκυττάρων – ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (*πανκυτταροπενία*)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- κόπωση, κατάπτωση, ωχρό δέρμα – πιθανά συμπτώματα αναιμίας η οποία προκαλείται από χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς):
- πυρετός, μυϊκός πόνος, πόνος ή δυσκολία κατά την ούρηση, θαμπή όραση, βήχας, κρυολόγημα ή δυσκολία στην αναπνοή – πιθανά συμπτώματα λοίμωξης με ιό ΒΚ
- πρόσληψη βάρους
- δυσκοιλιότητα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ruxolitinib Zentiva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή την κυψέλη μετά την «EXP».

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ruxolitinib Zentiva
Η δραστική ουσία του Ruxolitinib Zentiva είναι η ρουξολιτινίμπη.
- Κάθε δισκίο Ruxolitinib Zentiva των 5 mg περιέχει 5 mg ρουξολιτινίμπης.
- Κάθε δισκίο Ruxolitinib Zentiva των 10 mg περιέχει 10 mg ρουξολιτινίμπης.
- Κάθε δισκίο Ruxolitinib Zentiva των 15 mg περιέχει 15 mg ρουξολιτινίμπης.
- Κάθε δισκίο Ruxolitinib Zentiva των 20 mg περιέχει 20 mg ρουξολιτινίμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη Κ-30, γλυκολικό νατριούχο άμυλο, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του Ruxolitinib Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας
Τα δισκία Ruxolitinib Zentiva των 5 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά δισκία, με χαραγμένο το «5» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με διάμετρο περίπου 7,5 mm.
Τα δισκία Ruxolitinib Zentiva των 10 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά δισκία, με χαραγμένο το «10» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με διάμετρο περίπου 9,3 mm.
Τα δισκία Ruxolitinib Zentiva των 15 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, παραλληλόγραμμα δισκία, με χαραγμένο το «15» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με πλάτος περίπου 7 mm και μήκος περίπου 15,2 mm.

Τα δισκία Ruxolitinib Zentiva των 20 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, παραλληλόγραμμα δισκία, με χαραγμένο το «20» στη μια όψη και χωρίς χάραξη στην άλλη όψη, με πλάτος περίπου 7,4 mm και μήκος περίπου 16,5 mm.

Τα δισκία Ruxolitinib Zentiva περιέχονται σε κυψέλες από PVC/PCTFE/PVC-Αλουμίνιο ή διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.
- Συσκευασίες που περιέχουν 14, 20, 56 ή 196 δισκία ή πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 3 κουτιά, καθένα από τα οποία περιέχει 56 δισκία σε κυψέλες.
- Συσκευασίες που περιέχουν 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ή 196 × 1 δισκία ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 × 1 (3 συσκευασίες των 56 × 1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη ή οι τύποι συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: https://www.ema.europa.eu/