I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 67,87 mg laktoosi (monohüdraadina).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 135,74 mg laktoosi (monohüdraadina).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 203,62 mg laktoosi (monohüdraadina).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 271,49 mg laktoosi (monohüdraadina).

INN: *ruxolitinibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
Valged kuni valkjad ümmargused tabletid, mille ühele küljele on pressitud „5“ ja teine külg on sile.
Tableti läbimõõt on ligikaudu 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
Valged kuni valkjad ümmargused tabletid, mille ühele küljele on pressitud „10“ ja teine külg on sile.
Tableti läbimõõt on ligikaudu 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
Valged kuni valkjad piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud „15“ ja teine külg on sile.
Tableti laius on ligikaudu 7 mm ja pikkus ligikaudu 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid
Valged kuni valkjad piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud „20“ ja teine külg on sile.
Tableti laius on ligikaudu 7,4 mm ja pikkus ligikaudu 16,5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Müelofibroos (MF)
Ruxolitinib Zentiva on näidustatud haigusest tingitud põrna suurenemise või sümptomite raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on primaarne müelofibroos (tuntud ka nimetuse all krooniline idiopaatiline müelofibroos), *polycytaemia vera* järgne müelofibroos või essentsiaalse trombotsüteemia järgne müelofibroos.

Polycythaemia vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva on näidustatud *polycytaemia vera* raviks täiskasvanud patsientidele, kes on resistentsed või ei talu hüdroksüuureat.

Siirik-peremehe-vastu haigus (GvHD)

Äge siirik-peremehe-vastu haigus
Ruxolitinib Zentiva on näidustatud ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel alates 28 päeva vanusest, kellel on ebapiisav ravivastus kortikosteroididele või teistele süsteemsetele ravimitele (vt lõik 5.1).

Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus
Ruxolitinib Zentiva on näidustatud kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel alates 6 kuu vanusest, kellel on ebapiisav ravivastus kortikosteroididele või teistele süsteemsetele ravimitele (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ruxolitinib Zentivaga võib alustada üksnes arst, kellel on kogemusi vähivastaste ravimite kasutamisel.

Enne ravi alustamist Ruxolitinib Zentivaga tuleb patsiendil määrata vererakkude arv, sealhulgas vere valgeliblede valem.

Vererakkude arvu, sealhulgas vere valgeliblede valemit, tuleb kontrollida iga 2…4 nädala tagant kuni Ruxolitinib Zentiva stabiilse annuse saavutamiseni või vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Annustamine

Algannus
Müelofibroos (MF)
MF-i korral sõltub Ruxolitinib Zentiva soovitatav algannus trombotsüütide arvust (vt tabel 1):

Tabel 1 Algannused müelofibroosi korral

Trombotsüütide arv	**Algannus**
Rohkem kui 200 000/mm^3	20 mg kaks korda ööpäevas
100 000…200 000/mm^3	15 mg kaks korda ööpäevas
75 000… vähem kui 100 000/mm^3	10 mg kaks korda ööpäevas
50 000… vähem kui 75 000/mm^3	5 mg kaks korda ööpäevas

Polycytaemia vera (PV)
PV korral on Ruxolitinib Zentiva soovitatav algannus 10 mg kaks korda ööpäevas.

Siirik-peremehe-vastu haigus (graft versus host disease, GvHD)
Ägeda ja kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse korral sõltub Ruxolitinib Zentiva soovitatav algannus vanusest (vt tabelid 2 ja 3).

Tabel 2 Algannused ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse korral

Vanuserühm	**Algannus**
12-aastased ja vanemad	10 mg kaks korda ööpäevas
6...<12-aastased	5 mg kaks korda ööpäevas
28-päevased...<6-aastased	8 mg/m^2 kaks korda ööpäevas

Tabel 3 Algannused kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse korral

Vanuserühm	**Algannus**
12-aastased ja vanemad	10 mg kaks korda ööpäevas
6...<12-aastased	5 mg kaks korda ööpäevas
6-kuused...<6-aastased	8 mg/m^2 kaks korda ööpäevas

Neid algannuseid siirik-peremehe-vastu haiguse korral võib manustada patsientidele, kes on võimelised tabletid tervelt alla neelama.

Ruxolitinib Zentiva tabletid ei sobi patsientidele, kes ei ole võimelised tablette tervelt alla neelama ega alla 6-aastastele lastele. Patsientidele, kes ei ole võimelised tablette tervelt alla neelama, võivad olla saadaval teised ravimvormid teiste kaubanduslike nimetuste all. Algannuse juhised leiate vastava ravimvormi ravimiteabest.

Ruxolitinib Zentivat võib lisada ravile kortikosteroidide ja/või kaltsineuriini inhibiitoritega (*calcineurin inhibitors*, CNI).

Annuse muutmine
Annuse muutmisel tuleb lähtuda efektiivsusest ja ohutusest.

Müelofibroos ja polycytaemia vera
Kui ravimi toime on ebapiisav ning verepildis on väärtused piisavalt suured, võib annust suurendada maksimaalselt 5 mg kaupa kaks korda ööpäevas, maksimaalselt 25 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Algannust ei tohi suurendada ravi esimese nelja nädala vältel ning seejärel mitte sagedamini kui iga 2 nädala tagant.

Ravi tuleb peatada, kui trombotsüütide arv langeb alla 50 000/mm^3 või neutrofiilide absoluutarv langeb alla 500/mm^3. Täiendavalt tuleb PV korral ravi peatada, kui hemoglobiin langeb alla 8 g/dl. Pärast näitajate taastumist verepildis üle nimetatud taseme võib ravi taasalustada annusega 5 mg kaks korda ööpäevas ning annust järkjärgult suurendada. Hoolikalt tuleb jälgida vererakkude arvu, sealhulgas vere valgeliblede valemit.

Kui trombotsüütide arv langeb ravi ajal nii nagu tabelis 4 välja toodud, tuleb kaaluda annuse vähendamist, et vältida ravi katkestamisi trombotsütopeenia tõttu.

Tabel 4 Annustamissoovitused MF-i patsientidele trombotsütopeenia korral

	Annus trombotsüütide arvu langemise ajal				
	25 mg kaks korda ööpäevas	20 mg kaks korda ööpäevas	15 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas
Trombotsüütide arv	**Uus annus**				
100 000…<125 000/mm^3	20 mg kaks korda ööpäevas	15 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu	Ei muutu	Ei muutu
75 000…<100 000/mm^3	10 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu	Ei muutu
50 000…<75 000/mm^3	5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu
Alla 50 000/mm^3	Peata	Peata	Peata	Peata	Peata

Täiendavalt tuleb PV korral annuse vähendamist kaaluda, kui hemoglobiin langeb alla 12 g/dl ning annuse vähendamine on soovitatav, kui väärtus langeb alla 10 g/dl.

Siirik-peremehe-vastu haigus
Tavapärase toetava ravi, sealhulgas kasvufaktorite, viirusvastaste ravimite ja transfusioonide kasutamise tagajärjel tekkinud trombotsütopeenia, neutropeenia või üldbilirubiini tõusu korral GvHD patsientidel võib olla vajalik annuse vähendamine või ajutine ravi katkestamine. Soovitatav on vähendada annust ühe annusetaseme võrra (10 mg kaks korda ööpäevas kuni 5 mg kaks korda ööpäevas või 5 mg kaks korda ööpäevas kuni 5 mg üks kord ööpäevas). Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes ei talu Ruxolitinib Zentivat annuses 5 mg üks kord ööpäevas. Täpsemad annustamissoovitused on toodud tabelis 5.

Tabel 5 Annustamissoovitused ruksolitiniibi ravi ajal GvHD patsientidele trombotsütopeenia, neutropeenia või üldbilirubiini tõusu korral

Laborinäitaja	**Annustamissoovitus**
Vereliistakute arv <20 000/mm^3	Vähendada Ruxolitinib Zentiva annust ühe annusetaseme võrra. Juhul kui vereliistakute arv ≥20 000/mm^3 seitsme päeva jooksul, võib annust suurendada algse annusetasemeni; muul juhul jätkata vähendatud annusega.
Vereliistakute arv <15 000/mm^3	Peatada ravi Ruxolitinib Zentivaga kuni vereliistakute arv ≥20 000/mm^3, seejärel jätkata ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
Absoluutne neutrofiilide arv (ANC) ≥500/mm^3…<750/mm^3	Vähendada Ruxolitinib Zentiva annust ühe annusetaseme võrra. Juhul kui ANC >1000/mm^3, jätkata algse annusetasemega.
Absoluutne neutrofiilide arv <500/mm^3	Peatada ravi Ruxolitinib Zentivaga kuni ANC >500/mm^3, seejärel jätkata ühe annusetaseme võrra madalama annusega. Juhul kui ANC >1000/mm^3, võib ravi jätkata algse annusetasemega.
Üldbilirubiini tõus, mis ei ole GvHD põhjustatud (maks ei ole GvHD-st haaratud)	>3,0…5,0 × normi ülemine piir (ULN): Jätkata ravi Ruxolitinib Zentivaga ühe annusetaseme võrra madalamal tasemel kuni ≤3,0 × ULN.
	>5,0…10,0 × ULN: Peatada ravi Ruxolitinib Zentivaga 14 päevaks kuni üldbilirubiin ≤3,0 × ULN. Juhul kui üldbilirubiin ≤3,0 × ULN, võib jätkata ravi viimati manustatud annusega. Juhul kui 14 päeva möödudes ei ole saavutatud ≤3,0 × ULN, jätkata ravi ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
	>10,0 × ULN: Peatada ravi Ruxolitinib Zentivaga kuni üldbilirubiin ≤3,0 × ULN, seejärel jätkata ravi ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
Üldbilirubiini tõus, mis on GvHD põhjustatud (maksa GvHD)	>3,0 × ULN: Jätkata ravi Ruxolitinib Zentivaga ühe annusetaseme võrra madalama annusega, kuni üldbilirubiin ≤3,0 × ULN.

Annuse kohandamine tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite või CYP2C9/3A4 ühiste inhibiitorite samaaegse kasutamise korral
Kui ruksolitiniibi kasutatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega või CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümide ühiste inhibiitoritega (nt flukonasooliga), tuleb ruksolitiniibi üksikannuseid kaks korda ööpäevas manustamise korral vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Vältida tuleb ruksolitiniibi kasutamist koos flukonasooliga, mille annus ületab 200 mg ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb trombotsüütide arvul põhinevat soovitatavat algannust vähendada MF-i, PV ja GvHD patsientidel ligikaudu 50% võrra manustatuna kaks korda ööpäevas. Patsiente tuleb ravi ajal ruksolitiniibiga hoolikalt jälgida ravi ohutuse ja efektiivsuse suhtes (vt lõik 4.4).

Andmed sobiva annuse kindlaksmääramiseks hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on piiratud. Olemasolevatel andmetel põhinevad farmakokineetilised/farmakodünaamilised simulatsioonid antud patsientide populatsioonis näitavad, et algannus hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega MF-i patsientidel on üksikannusena 15...20 mg või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega, mis tuleks manustada peale dialüüsi ja ainult hemodialüüsi päeval. Üksikannus 15 mg on soovitatav MF-i patsientidele, kelle

trombotsüütide arv on vahemikus 100 000/mm^3...200 000/mm^3. Üksikannus 20 mg või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega on soovitatav MF-i patsientidele, kelle trombotsüütide arv on > 200 000/mm^3. Edasised annused (üksikannus või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega) manustatakse ainult hemodialüüsi päevadel pärast dialüüsiprotseduuri.

Soovitatav algannus hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega PV patsientidel on üksikannusena 10 mg või kaks 5 mg annust 12-tunnise vahega, mis tuleb manustada peale dialüüsi ja ainult hemodialüüsi päeval. Soovitatavad annused põhinevad simulatsioonidel ja igale annuse muutmisele lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendil peab järgnema patsiendi hoolikas jälgimine ravi ohutuse ja efektiivsuse suhtes. Andmed soovitatavate annuste kohta patsientidel, kes saavad raviks peritoneaaldialüüsi või venovenoosset hemofiltratsiooni, puuduvad (vt lõik 5.2).

Andmed lõppstaadiumis neeruhaigusega GvHD patsientide kohta puuduvad.

Maksakahjustus
Maksakahjustusega MF-i patsientidel tuleb trombotsüütide arvul põhinevat soovitatavat algannust vähendada ligikaudu 50% võrra manustatuna kaks korda ööpäevas. Annuse edaspidisel muutmisel tuleb hoolikalt jälgida ravi ohutust ja efektiivsust. Soovitatav algannus PV patsientidel on 5 mg kaks korda ööpäevas. Rakkude arvu vähenemise riski vähendamiseks võib ruksolitiniibi annust ravi ajal vähendada (vt lõik 4.4).

GvHD-ga mitteseotud kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ruksolitiniibi algannust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

GvHD-ga patsientidel, kelle maks on haigusest haaratud ja kelle üldbilirubiini tõus on >3 × ULN, tuleb vererakkude arvu toksilisuse osas sagedamini jälgida ja on soovitatav langetada annust ühe annusetaseme võrra.

Eakad (≥ 65-aastased)
Eakatel ei ole täiendav annuse kohandamine vajalik.

Lapsed
Ruksolitiniibi ohutus ja efektiivsus MF-i ja PV-ga lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Ravi katkestamine
MF-i ja PV ravi võib jätkata nii kaua, kuni kasu/riski suhe on positiivne. Siiski tuleb ravi katkestada pärast 6 kuud, kui põrna suurus ei ole vähenenud või sümptomid ei ole ravi algusest alates paranenud.

On soovitatav, et patsientidel, kellel on märgatud mõningast kliinilist paranemist, katkestatakse ravi ruksolitiniibiga, kui neil püsib põrna pikimõõdu 40% suurenemine võrreldes algtasemega (sellele vastab põrna mahu ligikaudu 25% suurenemine) ja haigusega seotud sümptomites ei ole märgata paranemist.

GvHD korral võib kaaluda Ruxolitinib Zentiva annuse vähendamist ravivastuse saavutanud patsientidel ja pärast kortikosteroidravi lõpetamist. On soovitatav vähendada Ruxolitinib Zentiva annust 50% võrra iga kahe kuu järel. Juhul kui GvHD nähud või sümptomid tekivad uuesti Ruxolitinib Zentiva annuse vähendamise ajal või pärast seda, tuleb kaaluda ravi taasalustamist.

Manustamisviis
Ruxolitinib Zentivat võetakse suukaudselt koos toiduga või ilma.

Kui annus jääb vahele, siis ei tohi patsient võtta täiendavat annust, vaid peab võtma järgmise annuse oma tavalisel ettenähtud ajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes. Rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Ravi ruksolitiniibiga võib põhjustada hematoloogilisi kõrvaltoimeid, sealhulgas trombotsütopeeniat, aneemiat ja neutropeeniat. Enne ravi alustamist Ruxolitinib Zentivaga tuleb patsiendil määrata vererakkude arv, sealhulgas vere valgeliblede valem. MF-ravi tuleb katkestada, kui trombotsüütide arv langeb alla 50 000/mm^3 või neutrofiilide absoluutarv langeb alla 500/mm^3 (vt lõik 4.2).

On andmeid, et MF-i patsientidel, kellel trombotsüütide arv ravi alguses on väike (< 200 000/mm^3), on suurem tõenäosus ravi ajal trombotsütopeenia tekkeks.

Trombotsütopeenia on enamasti mööduv ning selle raviks piisab kas ruksolitiniibi annuse vähendamisest või ravi ajutisest katkestamisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Siiski võib kliinilise näidustuse korral olla vajalik trombotsüütide transfusioon.

Patsiendid, kellel tekib aneemia, võivad vajada vereülekandeid. Aneemiaga patsientidel tuleb samuti kaaluda annuse muutmist või ravi lõpetamist.

Patsientidel, kellel on ravi alguses hemoglobiini tase madalam kui 10,0 g/dl, on suurem risk, et ravi ajal langeb hemoglobiini tase madalamale kui 8,0 g/dl võrreldes patsientidega, kellel on algtasemel kõrgem hemoglobiini tase (79,3% *vs* 30,1%). Soovitatav on hematoloogiliste parameetrite ja ruksolitiniibiga seotud kõrvaltoimete kliiniliste tunnuste ja sümptomite sagedasem jälgimine patsientidel, kellel on algtasemel hemoglobiini tase madalam kui 10,0 g/dl.

Neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv < 500/mm^3) oli enamasti mööduv ja selle raviks piisas ruksolitiniibi manustamise ajutisest katkestamisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vererakkude arvu tuleb kontrollida kliinilise näidustuse alusel ning vajaduse korral tuleb annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Infektsioonid

Ruksolitiniibiga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid bakteriaalseid, mükobakteriaalseid, seen- ja viirusinfektsioone ning teisi oportunistlikke infektsioone. Patsientidel tuleb hinnata tõsiste infektsioonide tekkimise riski. Arstid peavad Ruxolitinib Zentivaga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgima infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning vajadusel alustama kohe vastavat ravi. Ravi Ruxolitinib Zentivaga ei tohi alustada enne, kui patsient on aktiivsest tõsisest infektsioonist paranenud.

Ruksolitiniibiga ravitud patsientidel on teatatud tuberkuloosist. Enne ravi alustamist tuleb patsiente hinnata aktiivse ja mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele juhistele. Vastavalt vajadusele võib see hõlmata anamneesi, varasemaid kokkupuuteid tuberkuloosiga ja/või vajalikke teste nagu kopsuröntgen, tuberkuliiniproov ja/või interferoon gamma analüüs. Ei tohi unustada valenegatiivse tuberkuliiniproovi võimalikkust, eriti tõsiselt haigetel või immuunkompromiteeritud patsientidel.

Ruksolitiniibi kasutanud kroonilise HBV infektsiooniga patsientidel on teatatud B-hepatiidi viiruskoormuse (HBV DNA sisalduse) suurenemisest koos kaasneva alaniinaminotransferaasi ja aspartaataminotransferaasi tõusuga ja ilma. Enne ravi alustamist Ruxolitinib Zentivaga on soovitatav uurida patsienti HBV infektsiooni suhtes. Kroonilise HBV infektsiooniga patsiente tuleb ravida ja jälgida vastavalt ravijuhistele.

Vöötohatis

Arstid peavad teavitama patsiente vöötohatise varastest nähtudest ja sümptomitest ning soovitama neil sellisel juhul pöörduda arsti poole niipea kui võimalik.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Ruksolitiniibiga ravimisel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) esinemisest. Arstidel tuleb olla eriliselt tähelepanelik sümptomite suhtes, mis viitavad PML-ile ja mida patsiendid ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid või nähud). Patsiente tuleb jälgida nende mis tahes uute või halvenevate sümptomite või nähtude suhtes ja kui sellised sümptomid/nähud ilmnevad, tuleb patsient suunata neuroloogile ning kaaluda asjakohaste PML-i diagnostiliste meetmete kasutamist. Kui PML-i kahtlustatakse, tuleb edasine annustamine peatada kuni PML on välistatud.

Lipiidide sisalduse kõrvalekalded/suurenemine

Ravi ruksolitiniibiga seostatakse lipiidide sisalduse suurenemisega veres, sealhulgas üldkolesterool, kõrge tihedusega lipoproteiinid (HDL), madala tihedusega lipoproteiinid (LDL) ja triglütseriidid. Soovitatav on jälgida lipiidide sisaldust veres ning vastavalt ravijuhistele ravida düslipideemiat.

Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused (*major adverse cardiac events*, MACE)

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) uuringus täheldati vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastaste ja vanemate reumatoidartriidiga patsientide seas tofatsitiniibiga ravitud patsientidel suuremat raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, sealhulgas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti (MI) ja mittefataalse insuldi, esinemissagedust kui patsientidel, keda raviti tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoritega.

Ruksolitiniibi saavatel patsientidel on teatatud rasketest kardiovaskulaarsetest tüsistustest. Enne ravi alustamist või jätkamist Ruxolitinib Zentivaga tuleb 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegustel või endistel pikaajalistel suitsetajatel ja patsientidel, kellel on anamneesis ateroskleerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskifaktorid, kaaluda hoolikalt konkreetsele patsiendile saadavat kasu ja sellega seotud riske.

Tromboos

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) uuringus täheldati vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastaste ja vanemate reumatoidartriidiga patsientide seas tofatsitiniibiga ravitud patsientidel suuremat annusest sõltuvat venoosse trombemboolia (VTE), kaasa arvatud süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuemboolia (PE), esinemissagedust võrreldes patsientidel, keda raviti TNF-inhibiitoritega.

Ruksolitiniibi saavatel patsientidel on teatatud süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuemboolia (PE) juhtudest. Kliinilistes uuringutes ruksolitiniibiga ravitud MF-i ja PV patsientidel esines trombemboolisi juhte sarnaselt kontrollrühma patsientidele.

Enne ravi alustamist või jätkamist Ruxolitinib Zentivaga tuleb eelkõige kardiovaskulaarse riskiga patsientidel kaaluda ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske (vt lõik 4.4 „Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused“).

Tromboosi sümptomitega patsiente tuleb kohe uurida ning asjakohaselt ravida.

Teised primaarsed pahaloomulised kasvajad

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) uuringus täheldati vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastaste ja vanemate reumatoidartriidiga patsientide

seas tofatsitiniibiga ravitud patsientidel suuremat pahaloomuliste kasvajate, eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi, esinemissagedust võrreldes patsientidel, keda raviti TNF-inhibiitoritega.

JAK-inhibiitoreid, sealhulgas ruksolitiniibi, saavatel patsientidel on teatatud lümfoomist ja teistest pahaloomulistest kasvajatest.

Ruksolitiniibiga ravi saanud patsientidel on teatatud mittemelanoomsetest nahavähkidest (*non-melanoma skin cancer*, NMSC), sealhulgas basaalrakulisest, lamerakulisest ja merkelirakk-kartsinoomist. Enamikul MF-i ja PV patsientidest oli anamneesis pikaajaline ravi hüdroksüüureaga ja eelnev NMSC või premaliigsed nahakahjustused. Suurenenud nahavähi riskiga patsientidel on soovitatav perioodiliselt nahka kontrollida.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus
Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb Ruxolitinib Zentiva algannust vähendada. Hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega MF-i patsientidel peab annus põhinema trombotsüütide arvul, samas kui soovitatav algannus PV patsientidel on üksikannusena 10 mg (vt lõik 4.2). Edasised annused (MF-i patsientidel üksikannusena 20 mg või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega; PV patsientidel üksikannusena 10 mg või kaks 5 mg annust 12-tunnise vahega) manustatakse ainult dialüüsi päevadel pärast dialüüsiprotseduuri. Annuse täiendaval muutmisel tuleb tähelepanelikult jälgida ravi ohutust ja efektiivsust. Raske neerukahjustusega GvHD-ga patsientidel tuleb Ruxolitinib Zentiva algannust vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus
Maksakahjustusega MF-i ja PV patsientidel tuleb Ruxolitinib Zentiva algannust vähendada ligikaudu 50% võrra. Annuse edaspidisel muutmisel tuleb hoolikalt jälgida ravimi ohutust ja efektiivsust. GvHD-ga mitteseotud maksakahjustusega GvHD patsientidel tuleb Ruxolitinib Zentiva algannust vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi ajal ruksolitiniibiga kontrollida vererakkude arvu, sealhulgas vere valgeliblede valemit esimese 6 nädala vältel pärast ravi alustamist ruksolitiniibiga vähemalt iga 1…2 nädala tagant ning pärast maksafunktsiooni ja vererakkude arvu stabiliseerumist vastavalt kliinilisele vajadusele.

Koostoimed

Kui Ruxolitinib Zentivat kasutatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega või CYP3A4 ja CYP2C9 ensüümide ühiste inhibiitoritega (nt flukonasooliga), tuleb Ruxolitinib Zentiva üksikannuseid kaks korda ööpäevas manustamise korral vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Ravi ajal tugevatoimelise CYP3A4 või CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümide ühiste inhibiitoritega on soovitatav sagedamini jälgida (nt kaks korda nädalas) hematoloogilisi parameetreid ning ruksolitiniibiga seotud kõrvaltoimete nähtusid ja sümptomeid.

Ruksolitiniibi kasutamist koos tsütoredutseeriva raviga seostati kontrollile alluvate tsütopeeniatega (teavet annuse muutmise kohta tsütopeeniate korral vt lõik 4.2).

Ärajätunähud

Ruxolitinib Zentivaga teostatava ravi katkestamise või lõpetamise korral võivad MF-i sümptomid ligikaudu ühe nädala vältel taastuda. On teateid patsientidest, kes pärast ruksolitiniibi kasutamise lõpetamist kogesid raskeid kõrvaltoimeid, eriti mõne ägeda haiguse kaasnemisel. Ei ole selge, kas ruksolitiniibiga teostatud ravi järsk katkestamine võis sellele kaasa aidata või mitte. Kui ravi järsk katkestamine ei ole vajalik, võib kaaluda Ruxolitinib Zentiva annuse järkjärgulist vähendamist ravi lõpetamisel, ehkki annuse järkjärgulise vähendamise kasulikkus ei ole tõestatud.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ruxolitinib Zentiva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ruksolitiniibi metabolismi katalüüsivad CYP3A4 ja CYP2C9. Seetõttu võivad neid ensüüme inhibeerivad ravimid tõsta ruksolitiniibi plasma taset.

Ruksolitiniibi annuse vähendamist nõudnud koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid
Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid (näiteks botsepreviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, mibefradiil, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool)
Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (10 mg ühekordse annusena) koos tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga, suurenesid ruksolitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 33% ja 91%. Samaaegne ketokonasooli manustamine pikendas ruksolitiniibi poolväärtusaega 3,7 tunnilt 6,0 tunnini.

Kui ruksolitiniibi kasutatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb ruksolitiniibi üksikannuseid kaks korda ööpäevas manustamise korral vähendada ligikaudu 50% võrra.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida (nt kaks korda nädalas) vererakkude arvu vähenemise suhtes ning ravi ohutusest ja efektiivsusest lähtuvalt annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP2C9 ja CYP3A4 ühised inhibiitorid
Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (10 mg ühekordse annusena) koos üheaegselt nii CYP2C9 kui CYP3A4 inhibiitori flukonasooliga, suurenesid ruksolitiniibi C_{max} ja AUC võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 47% ja 232%.

Kaaluda tuleb annuse vähendamist 50%, kui kasutatakse ravimeid, mis on üheaegselt nii CYP2C9 kui CYP3A4 ensüümide inhibiitorid (nt flukonasool). Vältida tuleb ruksolitiniibi kasutamist koos flukonasooliga, mille annus ületab 200 mg ööpäevas.

Ensüümide indutseerijad

CYP3A4 indutseerijad (näiteks avasimiib, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampiin (rifampitsiin), naistepuna (*Hypericum perforatum))*
Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning ravi ohutusest ja efektiivsusest lähtuvalt annust kohandada (vt lõik 4.2).

Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (50 mg ühekordse annusena) pärast CYP3A4 tugevatoimelise indutseerija rifampitsiini (annuses 600 mg ööpäevas 10 päeva vältel) manustamist, oli ruksolitiniibi AUC võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 70% madalam. Ruksolitiniibi aktiivsete metaboliitide ekspositsioon oli muutumatu. Üldiselt oli ruksolitiniibi farmakodünaamiline toime sarnane, viidates, et CYP3A4 indutseeriv toime farmakodünaamikale on minimaalne. See võib siiski olla seotud ruksolitiniibi suure annusega, mis mõjutab farmakodünaamilist

toimet E_{max} lähedal. Kui alustatakse ravi ensüümi tugeva indutseerijaga, võib mõnedel patsientidel olla vajalik ruksolitiniibi annuse tõstmine.

Muud ruksolitiniibi mõjutavad arvestamist vajavad koostoimed

Nõrga või mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitorid (näiteks tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, amprenaviir, atasanaviir, diltiaseem, tsimetidiin; loetelu ei ole lõplik)
Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (10 mg ühekordse annusena) koos erütromütsiiniga (annuses 500 mg kaks korda ööpäevas nelja päeva jooksul), suurenesid ruksolitiniibi C_{max} ja AUC võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 8% ja 27%.

Ruksolitiniibi samaaegsel manustamisel koos nõrga või mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks erütromütsiin) ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb patsiente hoolega jälgida vererakkude arvu vähenemise suhtes ravi alustamisel mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoriga.

Ruksolitiniibi toime teistele ravimitele

P-glükoproteiini ja teiste transporterite poolt transporditavad ained
Ruksolitiniib võib sooles inhibeerida P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalku (*breast cancer resistance protein*, BCRP). See võib viia nende transporterite substraatide, näiteks dabigatraaneteksilaadi, tsüklosporiini, rosuvastatiini ja potentsiaalselt digoksiini, plasma taseme tõusuni. Soovitatav on nende ravimite plasma kontsentratsiooni määramine või kliiniline jälgimine.

On võimalik, et P-gp ja BCRP potentsiaalset inhibeerimist sooles saab vähendada kui manustamiste vaheline aeg on nii pikk kui võimalik.

Uuring tervete vabatahtlikega viitas sellele, et ruksolitiniib ei pärsi suukaudse CYP3A4 substraadi midasolaami metabolismi. Seega ei ole oodata CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsiooni tõusu samaaegsel kasutamisel ruksolitiniibiga. Teine uuring tervetel vabatahtlikel viitas sellele, et ruksolitiniib ei mõjuta etünüülöstradiooli ja levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat. Seega ei ole oodata sellise kombinatsiooni rasestumisvastase toime langust samaaegsel kasutamisel ruksolitiniibiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ruksolitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomuuringud on näidanud, et ruksolitiniib on embrüotoksiline ja fetotoksiline. Teratogeensust ei ole rottidel ja küülikutel täheldatud. Siiski oli loomadel plasma taseme erinevusemäär võrreldes kõrgeima kliinilise annuse manustamisega inimesele suhteliselt madal ja seetõttu on tulemuste olulisus inimesel piiratud (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Ettevaatusabinõuna on ruksolitiniibi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Ruxolitinib Zentivaga kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui naine rasestub ravi ajal Ruxolitinib Zentivaga, tuleb läbi viia individuaalne kasu ja riski suhte hindamine ning patsienti hoolikalt nõustada, võttes tõsiselt arvesse võimalikke ohte lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ruxolitinib Zentivat ei tohi rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3) ja seetõttu tuleb rinnaga toitmine ravi alustamisel katkestada. Ei ole teada, kas ruksolitiniib või tema metaboliidid erituvad

rinnapiima. Kahju imikutele ei saa välistada. Olemasolevad farmakodünaamilised ja toksikoloogilised andmed loomadel näitavad, et ruksolitiniib ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Andmed inimestel ruksolitiniibi mõju kohta fertiilsusele puuduvad. Loomuuringutes toimet fertiilsusele ei täheldatud.

4.7 Toimed reaktsioonikiirusele

Ruksolitiniibil ei ole või on vähene sedatiivne toime. Patsiendid, kellel tekib Ruxolitinib Zentiva võtmise järel pearinglus, peavad autojuhtimisest ja masinatega töötamisest siiski hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Müelofibroos
Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia ja aneemia.

Hematoloogilisteks kõrvaltoimeteks (mistahes raskusaste CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*] järgi) olid aneemia (83,8%), trombotsütopeenia (80,5%) ja neutropeenia (20,8%).

Aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia on annusest sõltuvad kõrvaltoimed.

Kolm kõige sagedamat mittehematoloogilist kõrvaltoimet olid verevalumid (33,3%), muud verejooksud (sealhulgas ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia ja hematuuria) (24,3%) ja pearinglus (21,9%).

Kolm kõige sagedamat mittehematoloogilist laboratoorsete näitajate normist kõrvalekallet, mis kõrvaltoimena registreeriti, olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (40,7%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (31,5%) ja hüpertriglütserideemia (25,2%). MF-i III faasi uuringutes ei täheldatud CTCAE 3. ega 4. raskusastme hüpertriglütserideemiat või aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemist ega CTCAE 4. raskusastme alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist või hüperkolesteroleemiat.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 30,0% patsientidest.

Polycytaemia vera
Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid aneemia ja alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Hematoloogiliste kõrvaltoimete (kõik CTCAE raskusastmed) hulgas esines aneemiat (61,8%), trombotsütopeeniat (25,0%) ja neutropeeniat (5,3%). CTCAE 3. või 4. raskusastme aneemiast ja trombotsütopeeniast teatati vastavalt 2,9%-l ja 2,6%-l patsientidest.

Kolm kõige sagedamini esinevat mittehematoloogilist kõrvaltoimet olid kehakaalu suurenemine (20,3%), pearinglus (19,4%) ja peavalu (17,9%).

Kolm kõige sagedamini esinevat kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekallet (kõik CTCAE raskusastmed) olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (45,3%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (42,6%) ja hüperkolesteroleemia (34,7%). Ei täheldatud CTCAE 4. raskusastme alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist või hüperkolesteroleemiat, küll aga ühte CTCAE 4. raskusastme aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemist.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 19,4% patsientidest.

Äge GvHD
Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed REACH2 uuringus (täiskasvanud ja noorukid) olid trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel (noorukid REACH2 uuringust ja lapsed REACH4 uuringust) olid aneemia, neutropeenia, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkolesteroleemia ja trombotsütopeenia.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH2 uuringus (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) olid vastavalt trombotsütopeenia (85,2% ja 55,1%), aneemia (75,0% ja 70,8%) ja neutropeenia (65,1% ja 70,0%). 3. raskusastme aneemiast teatati REACH2 uuringus 47,7%-l patsientidest ja 45,8%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest REACH2 uuringus ja 14,6%-l ja 22,4%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme neutropeeniast teatati vastavalt 17,9%-l ja 20,6%-l REACH2 patsientidest ja vastavalt 32,0%-l ja 22,0%-l lastest.

Kõige sagedamini esinevad mittehematoloogilised kõrvaltoimed REACH2-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) olid vastavalt tsütomegaloviirus-nakkus (CMV) (32,3% ja 31,4%), sepsis (25,4% ja 9,8%), kuseteede infektsioonid (17,9% ja 9,8%), hüpertensioon (13,4% ja 17,6%) ja iiveldus (16,4% ja 3,9%).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH2-s (täiskasvanud ja noorukid) ja laste (REACH2 ja REACH4) hulgas olid vastavalt alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (54,9% ja 63,3%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,3% ja 50,0%) ja hüperkolesteroleemia (49,2% ja 61,2%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed, kuid 3. raskusastme alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemisest teatati REACH2 patsientide hulgas 17,6%-l ja lastel 27,3%-l.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 29,4% uuringu REACH2 patsientidest ja 21,6% lastest.

Krooniline GvHD
Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) olid aneemia, hüperkolesteroleemia ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel (noorukid REACH3 ja lapsed REACH5 uuringust) olid neutropeenia, hüperkolesteroleemia ja alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid aneemia (68,6% ja 49,1%), neutropeenia (36,2% ja 59,3%) ja trombotsütopeenia (34,4% ja 35,2%). 3. raskusastme aneemiast teatati 14,8%-l REACH3 patsientidest ja 17,3%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme neutropeeniast teatati vastavalt 9,5%-l ja 6,7%-l REACH3 patsientidest ja 17,3%-l ja 11,1%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 5,9%-l ja 10,7%-l täiskasvanud ja noorukitest REACH3 patsientidest ja 7,7%-l ja 11,1%-l lastest.

Kõige sagedamini esinevad mittehematoloogilised kõrvaltoimed REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid vastavalt hüpertensioon (15,0% ja 14,5%) ja peavalu (10,2% ja 18,2%).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid vastavalt hüperkolesteroleemia (52,3% ja 54,9%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,2% ja 45,5%) ja alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (43,1% ja 50,9%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed, kuid lastel teatatud 3. raskusastme laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (14,9%) ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (11,5%).

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 18,1% REACH3 patsientidest ja 14,5% lastest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ruksolitiniibi ohutuse hindamine MF-i patsientidel põhines pikaajalise jälgimisuuringu andmetel kahest III faasi uuringust (COMFORT-I ja COMFORT-II), sealhulgas andmetel patsientidelt, keda algselt randomiseeriti saama ruksolitiniibi (n=301) ja patsientidelt, kes said ruksolitiniibi pärast kontrollrühmast üle tulemist (n=156). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus MF-i patsientidel, oli 30,5 kuud (vahemik 0,3...68,1 kuud).

Ruksolitiniibi ohutuse hindamine PV patsientidel põhines pikaajalise jälgimisuuringu andmetel kahest III faasi uuringust (RESPONSE ja RESPONSE 2), sealhulgas andmetel patsientidelt, keda algselt randomiseeriti saama ruksolitiniibi (n=184) ja patsientidelt, kes said ruksolitiniibi pärast kontrollrühmast ületulemist (n=156). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus PV patsientidel, oli 41,7 kuud (vahemik 0,03...59,7 kuud).

Ruksolitiniibi ohutuse hindamine ägeda GvHD-ga patsientidel põhines III faasi uuringul REACH2 ja II faasi uuringul REACH4. REACH2 hõlmas andmeid 201 patsiendilt vanuses ≥ 12 aastat, keda algselt randomiseeriti saama Ruxolitinib Zentivat (n=152) ja patsientidelt, kes said ruksolitiniibi pärast parima olemasoleva ravi (*best available therapy*, BAT) rühmast ületulemist (n=49). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus, oli 8,9 nädalat (vahemik 0,3...66,1 nädalat). Laste kogumis vanuses ≥ 2 aastat (REACH2 uuringust 6 patsienti ja REACH4 uuringust 45 patsienti) oli uuringuperioodi kestuse mediaan 16,7 nädalat (vahemik 1,1...48,9 nädalat).

Ruksolitiniibi ohutuse hindamine kroonilise GvHD-ga patsientidel põhines III faasi uuringul REACH3 ja II faasi uuringul REACH5. REACH3 hõlmas andmeid 226 patsiendilt vanuses ≥ 12 aastat, keda algselt randomiseeriti saama ruksolitiniibi (n=165) ja patsientidelt, kes said ruksolitiniibi pärast BAT-i rühmast ületulemist (n=61). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus, oli 41,4 nädalat (vahemik 0,7...127,3 nädalat). Laste kogumis vanuses ≥ 2 aastat (10 patsienti REACH3 ja 45 patsienti REACH5 uuringust) oli uuringuperioodi kestuse mediaan 57,1 nädalat (vahemik 2,1...155,4 nädalat).

Kliiniliste uuringute programmis hinnati kõrvaltoimete raskusastet CTCAE alusel, kus 1. raskusaste = kerge, 2. raskusaste = mõõdukas, 3. raskusaste = raske, 4. raskusaste = eluohtlik või puuettekitav, 5. raskusaste = surm.

MF-i ja PV (tabel 6) ning ägeda ja kroonilise GvHD (tabel 7) kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on toodud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse järjekorras, kusjuures esimesena on toodud kõige sagedamad kõrvaltoimed. Iga tabelis toodud kõrvaltoime esinemissageduse kategooria põhineb järgmistel kokkuleppelistel kriteeriumitel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 6 MF-i ja PV III faasi uuringutes teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad

Kõrvaltoime	**Esinemissageduse kategooria MF-i patsientidel**	**Esinemissageduse kategooria PV patsientidel**
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Kuseteede infektsioonid[d]	Väga sage	Väga sage
Herpes zoster[d]	Väga sage	Väga sage
Pneumoonia	Väga sage	Sage
Sepsis	Sage	Aeg-ajalt
Tuberkuloos	Aeg-ajalt	Teadmata[f]
HBV taasteke	Teadmata[e]	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired[a,d]		
Aneemia[a]		
CTCAE[c] 4. raskusaste (<6,5 g/dl)	Väga sage	Aeg-ajalt
CTCAE[c] 3. raskusaste (<8,0…6,5 g/dl)	Väga sage	Sage
Kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenia[a]		
CTCAE[c] 4. raskusaste (<25 000/mm^3)	Sage	Aeg-ajalt
CTCAE[c] 3. raskusaste (50 000…25 000/mm^3)	Väga sage	Sage
Kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Neutropeenia[a]		
CTCAE[c] 4. raskusaste (<500/mm^3)	Sage	Aeg-ajalt
CTCAE[c] 3. raskusaste (<1000…500/mm^3)	Sage	Aeg-ajalt
Kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Sage
Pantsütopeenia[a,b]	Sage	Sage
Verejooks (kõik verejooksud, sealhulgas intrakraniaalne ja seedetrakti verejooks, verevalumid ja muud verejooksud)	Väga sage	Väga sage
Verevalumid	Väga sage	Väga sage
Seedetrakti verejooks	Väga sage	Sage
Intrakraniaalne verejooks	Sage	Aeg-ajalt
Muud verejooksud (sealhulgas ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia ja hematuuria)	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüperkolesteroleemia[a] kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Hüpertriglütserideemia[a] kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Kehakaalu suurenemine	Väga sage	Väga sage
Närvisüsteemi häired		
Pearinglus	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria MF-i patsientidel	Esinemissageduse kategooria PV patsientidel
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Seedetrakti häired		
Lipaasi aktiivsuse suurenemine, kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage
Kõhupuhitus	Sage	Sage
Maksa ja sapiteede häired		
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine[a]		
CTCAE[c] 3. raskusaste (>5 x…20 × ULN)	Sage	Sage
Kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine[a]		
Kõik CTCAE[c] raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired		
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage

[a] Esinemissagedus põhineb uutel või halvenenud laboratoorsetel kõrvalekalletel algtasemega võrreldes.
[b] Pantsütopeenia on määratletud kui hemoglobiini sisaldus <100 g/l, trombotsüütide arv $<100 \times 10^9$/l ja neutrofiilide arv $<1,5 \times 10^9$/l (või 2. astme madal valgete vererakkude arv, kui neutrofiilide arv puudub), samaaegselt ühes laborihinnangus.
[c] Kõrvaltoimete ühiste terminoloogiliste kriteeriumite (CTCAE) versioon 3.0, kus 1. raskusaste = kerge, 2. raskusaste = mõõdukas, 3. raskusaste = raske ja 4. raskusaste = eluohtlik
[d] Neid kõrvaltoimeid on tekstis lähemalt käsitletud.
[e] Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Ravi lõpetamisel võivad MF-i patsientidel taastuda MF-i sümptomid, nagu jõuetus, luuvalu, palavik, nahasügelus, öine higistamine, sümptomaatiline põrna suurenemine ja kehakaalu vähenemine. Kliinilistes uuringutes naasis MF-i sümptomite üldskoor järkjärgult ravieelsele tasemele 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Tabel 7 GvHD kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad

	Äge GvHD (REACH2)	Äge GvHD (lapsed)	Krooniline GvHD (REACH3)	Krooniline GvHD (lapsed)
Kõrvaltoime	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**
Infektsioonid ja infestatsioonid				
CMV infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Sage	Sage
CTCAE[3] ≥3. raskusaste	Väga sage	Sage	Sage	N/A[5]
Sepsis	Väga sage	Sage	-[6]	-[6]
CTCAE ≥3[4]. raskusaste	Väga sage	Sage	-[6]	-[6]
Kuseteede infektsioonid	Väga sage	Sage	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Sage	Sage	Sage
BK viirusinfektsioonid	-[6]	-[6]	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	-[6]	-[6]	Aeg-ajalt	N/A[5]

	Äge GvHD (REACH2)	Äge GvHD (lapsed)	Krooniline GvHD (REACH3)	Krooniline GvHD (lapsed)
Kõrvaltoime	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Trombotsütopeenia[1]	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Aneemia[1]	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Neutropeenia[1]	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
Pantsütopeenia[1,2]	Väga sage	Väga sage	-[6]	-[6]
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Hüperkolesteroleemia[1]	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	N/A[5]	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	N/A[5]	Aeg-ajalt	Sage
Kehakaalu suurenemine	-[6]	-[6]	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	-[6]	-[6]	N/A[5]	Sage
Närvisüsteemi häired				
Peavalu	Sage	Sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	N/A[5]	Sage	Sage
Vaskulaarsed häired				
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Väga sage	Sage	Sage
Seedetrakti häired				
Lipaasi aktiivsuse suurenemine[1]	-[6]	-[6]	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	-[6]	-[6]	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	-[6]	-[6]	Aeg-ajalt	Sage
Amülaasi aktiivsuse suurenemine[1]	-[6]	-[6]	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	-[6]	-[6]	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	-[6]	-[6]	Sage	N/A[5]
Iiveldus	Väga sage	Sage	-[6]	-[6]
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	N/A[5]	-[6]	-[6]
Kõhukinnisus	-[6]	-[6]	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Maksa ja sapiteede häired				
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine[1]	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	N/A[5]	Aeg-ajalt	Sage
Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine[1]	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	Sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	N/A[5]	N/A[5]	Aeg-ajalt	N/A[5]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine[1]	-[6]	-[6]	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	-[6]	-[6]	Sage	N/A[5]
CTCAE 4. raskusaste	-[6]	-[6]	Sage	N/A[5]

	Äge GvHD (REACH2)	Äge GvHD (lapsed)	Krooniline GvHD (REACH3)	Krooniline GvHD (lapsed)
Kõrvaltoime	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**	**Esinemis-sageduse kategooria**
Neerude ja kuseteede häired				
Vere kreatiniini taseme suurenemine[1]	-[6]	-[6]	Väga sage	Sage
CTCAE 3. raskusaste	-[6]	-[6]	Sage	N/A[5]
CTCAE 4. raskusaste	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1] Esinemissagedus põhineb uutel või halvenenud laboratoorsetel kõrvalekalletel võrrelduna algtasemega.
[2] Pantsütopeenia on määratletud kui hemoglobiini sisaldus <100 g/l, trombotsüütide arv $<100 \times 10^9$/l ja neutrofiilide arv $<1,5 \times 10^9$/l (või 2. astme madal valgete vererakkude arv, kui neutrofiilide arv puudub), samaaegselt ühes laborihinnangus.
[3] CTCAE versioon 4.03.
[4] ≥3. raskusastme sepsis hõlmab 20 (10%) 5. raskusastme juhtu REACH2-s. 5. raskusastme juhte laste valimis ei teatatud.
[5] Mittekohalduv: ühestki juhust ei ole teatatud.
[6] "-": selle näidustuse puhul ei ole tuvastatud ravimi kõrvaltoimet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aneemia
MF-i III faasi kliinilistes uuringutes oli CTCAE 2. raskusastme või raskema aneemia tekke mediaanaeg 1,5 kuud. Üks patsient (0,3%) katkestas aneemia tõttu ravi.

Ruksolitiniibiga ravitud patsientidel saabus vere hemoglobiinisisalduse vähenemise nadiir (ligikaudu 10 g/l madalam võrreldes algtasemega) pärast 8…12-nädalast ravi ning taastus seejärel järkjärgult uuel tasemel, mis oli ligikaudu 5 g/l võrra madalam kui algtase. Nimetatud kulgu täheldati patsientidel sõltumata sellest, kas nad said ravi ajal transfusioone või mitte.

Randomiseeritud platseebokontrolliga COMFORT-I uuringus said 60,6% MF-i patsientidest ruksolitiniibi rühmas ning 37,7% MF-i patsientidest platseeborühmas randomiseeritud raviperioodi vältel vere punaliblede transfusioone. COMFORT-II uuringus said vere punaliblede massi transfusioone 53,4% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ning 41,1% patsientidest kontrollrühmas (st parim olemasolev ravi).

Olulise tähtsusega uuringute randomiseerimise perioodis oli aneemia esinemine PV patsientide hulgas madalam võrreldes MF-i patsientidega (40,8% *vs* 82,4%). PV patsientide hulgas teatati CTCAE 3. ja 4. raskusastme juhtudest 2,7%-l, samas MF-i patsientidel oli esinemissagedus 42,56%.

Ägeda (REACH2) ja kroonilise (REACH3) GvHD III faasi uuringutes teatati aneemiast (kõik raskusastmed) vastavalt 75,0%-l ja 68,8%-l patsientidest, 3. raskusastme aneemiast vastavalt 47,7%-l ja 14,8%-l patsientidest. Ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel teatati aneemiast (kõik raskusastmed) vastavalt 70,8%-l ja 49,1%-l patsientidest, 3. raskusastme aneemiast teatati vastavalt 45,8%-l ja 17,0%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia
MF-i III faasi kliinilistes uuringutes oli 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia tekke mediaanaeg ligikaudu 8 nädalat. Trombotsütopeenia oli enamasti annuse vähendamisel või ravi katkestamisel mööduv. Trombotsüütide arvu keskmine taastumise aeg väärtuseni üle 50 000 raku/mm^3 oli 14 päeva. Randomiseerimise järgus said trombotsüütide transfusioone 4,7% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ning 4,0% patsientidest kontrollrühmas. Trombotsütopeenia tõttu katkestati ravi 0,7% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ning 0,9% patsiendest kontrollrühmas. Patsientidel, kellel trombotsüütide arv enne ravi alustamist ruksolitiniibiga oli vahemikus 100 000…200 000/mm^3, täheldati 3. või

4. raskusastme trombotsütopeeniat sagedamini kui patsientidel, kellel trombotsüütide arv enne ravi alustamist oli > 200 000/mm^3 (64,2% *vs* 38,5%).

Olulise tähtsusega uuringute randomiseerimise perioodis oli trombotsütopeenia esinemine PV patsientide hulgas (16,8%) madalam võrreldes MF-i patsientidega (69,8%). Raske (s.o CTCAE 3. ja 4. raskusaste) trombotsütopeenia esinemine oli PV patsientide hulgas (2,7%) madalam võrreldes MF-i patsientidega (11,6%).

Ägeda GvHD III faasi uuringus (REACH2) täheldati 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) esines 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vähem (5,9% ja 10,7%) kui ägeda GvHD korral. Ägeda GvHD-ga lastel oli 3. raskusastme (14,6%) ja 4. raskusastme (22,4%) trombotsütopeenia esinemissagedus madalam kui REACH2-s. Kroonilise GvHD-ga lastel esines 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vähem (vastavalt 7,7% ja 11,1%) kui ägeda GvHD-ga lastel.

Neutropeenia
MF-i III faasi kliinilistes uuringutes oli 3. või 4. raskusastme neutropeenia tekke mediaanaeg 12 nädalat. Randomiseerimise järgus tuli 1,0% patsientidest neutropeenia tõttu annuse manustamist edasi lükata või vähendada ning neutropeenia tõttu katkestas ravi 0,3% patsientidest.

PV patsientidel teatati III faasi uuringute randomiseerimise perioodis neutropeenia esinemisest 1,6% ruksolitiniibi kasutanud patsientidest võrrelduna 7% võrdlusravimit saanud patsientidega. Ruksolitiniibi rühmas tekkis ühel patsiendil CTCAE 4. raskusastme neutropeenia. Ruksolitiniibi saanud patsientide laiendatud jälgimisuuringus tekkis kahel patsiendil CTCAE 4. raskusastme neutropeenia.

Ägeda GvHD III faasi uuringus (REACH2) täheldati 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vastavalt 17,9%-l ja 20,6%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) esines 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vähem (9,5% ja 6,7%) kui ägeda GvHD korral. 3. ja 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus lastel ägeda GvHD korral oli vastavalt 32,0% ja 22,0% ja kroonilise GvHD korral vastavalt 17,3% ja 11,1%.

Verejooks
MF-i III faasi kliinilistes uuringutes täheldati verejookse (sealhulgas intrakraniaalne ja seedetrakti verejooks, verevalumid ja muud verejooksud) 32,6% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ja 23,2% patsientidest võrdlusravi rühmas (platseebo või parim olemasolev ravi). 3. kuni 4. raskusastme verejooksude esinemissagedus oli ruksolitiniibi ja võrdlusravi rühmades sarnane (4,7% *vs* 3,1%). Enamikul patsientidest, kellel ravi ajal täheldati verejookse, esinesid verevalumid (65,3%). Verevalumeid täheldati ruksolitiniibi kasutanud patsientidel sagedamini kui võrdlusravi rühmas (23,1% *vs* 11,6%). Intrakraniaalset verejooksu täheldati 1% ruksolitiniibi kasutanud patsientidel ja 0,9% võrdlusravi saanud patsientidel. Seedetrakti verejooksu täheldati 5,0% ruksolitiniibi kasutanud patsientidel võrrelduna 3,1% võrdlusravi saanud patsientidega. Muid verejookse (sealhulgas ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia ja hematuuria) täheldati 13,3% ruksolitiniibi kasutanud patsientidel ja 10,3% võrdlusravi saanud patsientidel.

MF-i III faasi kliiniliste uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal suurenes verejooksude kumulatiivne esinemissagedus proportsionaalselt jälgimisperioodi pikkusega. Verevalumid olid kõige sagedamini teatatud verejooksude juhud (33,3%). Intrakraniaalsest ja seedetrakti verejooksust teatati vastavalt 1,3% ja 10,1% patsientidest.

Olulise tähtsusega PV patsientide III faasi kliiniliste uuringute võrdlevas perioodis teatati verejooksudest (sealhulgas intrakraniaalne ja seedetrakti verejooks, verevalumid ja muud verejooksud) 16,8%-l ruksolitiniibi patsientidest ja 15,3%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE uuringus, ning 12,0%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE 2 uuringus. Verevalumitest teatati 10,3%-l ruksolitiniibi patsientidest ja 8,1%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE uuringus, ning 2,7%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE 2 uuringus. Ruksolitiniibi patsientidel ei teatatud intrakraniaalse ega

seedetrakti verejooksu juhtudest. Ühel ruksolitiniibi patsiendil esines 3. raskusastme verejooks (protseduurijärgne verejooks), ühestki 4. raskusastme verejooksust ei teatatud. Teistest verejooksudest (sealhulgas nt ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia, igemete veritsus) teatati 8,7%-l ruksolitiniibi patsientidest ja 6,3%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE uuringus, ning 6,7%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE 2 uuringus.

PV III faasi kliiniliste uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal suurenes verejooksude kumulatiivne esinemissagedus proportsionaalselt jälgimisperioodi pikkusega. Verevalumid olid kõige sagedamini teatatud verejooksude juhud (17,4%). Intrakraniaalsest ja seedetrakti verejooksust teatati vastavalt 0,3%-l ja 3,5%-l patsientidest.

Ägeda GvHD III faasi kliinilise uuringu (REACH2) võrdlevas perioodis teatati verejooksudest 25,0%-l ja 22,0%-l patsientidest vastavalt ruksolitiniibi ja BAT-i rühmades. Verejooksu juhtude alarühmad olid ravirühmade vahel üldiselt sarnased: verevalumid (5,9% ruksolitiniibi *vs* 6,7% BAT-i rühmas), seedetrakti verejooksud (9,2% *vs* 6,7%) ja teised verejooksud (13,2% *vs* 10,7%). Intrakraniaalse verejooksu juhtudest teatati 0,7% patsientidest BAT-i rühmas ja mitte ühelgi patsiendil ruksolitiniibi rühmas. Lastel oli veritsuste esinemissagedus 23,5%. ≥ 5% patsientidest teatati hemorraagilisest põiepõletikust ja ninaverejooksust (kumbagi 5,9%). Lastel ei teatatud intrakraniaalse veritsuse juhtudest.

Kroonilise GvHD III faasi kliinilise uuringu (REACH3) võrdlevas perioodis teatati verejooksudest 11,5%-l ja 14,6%-l patsientidest vastavalt ruksolitiniibi ja BAT-i rühmades. Verejooksu juhtude alarühmad olid ravirühmade vahel üldiselt sarnased: verevalumid (4,2% ruksolitiniibi *vs* 2,5% BAT-i rühmas), seedetrakti verejooksud (1,2% *vs* 3,2%) ja teised verejooksud (6,7% *vs* 10,1%). Lastel oli veritsuste esinemissagedus 9,1%. Teatatud kõrvaltoimed olid ninaverejooks, hematoheesia, hematoom, protseduurijärgne hemorraagia ja nahaverejooks (kõik 1,8%). Intrakraniaalse veritsuse juhtudest ei teatatud kroonilise GvHD korral.

Infektsioonid
MF-i III faasi kliinilistes uuringutes täheldati 3. või 4. raskusastme kuseteede infektsioone 1,0% patsientidest, vöötohatist 4,3% patsientidest ja tuberkuloosi 1,0% patsientidest. III faasi kliinilistes uuringutes teatati sepsisest 3,0%-l patsientidest. Ruksolitiniibravi saanud patsientide pikaajalise jälgimisperioodi käigus ei ilmnenud sepsise sagenemise trendi aja jooksul.

PV patsientide III faasi uuringu randomiseerimise perioodis teatati ühest (0,5%) CTCAE 3. raskusastme ja mitte ühestki 4. raskusastme kuseteede infektsioonist. *Herpes zoster*'i esinemissagedus oli sarnane PV patsientidel (4,3%) ja MF-i patsientidel (4,0%). PV patsientide hulgas esines üks CTCAE 3. raskusastme postherpeetiline neuralgia juht. Pneumooniast teatati 0,5% ruksolitiniibi kasutanud patsientidest võrrelduna 1,6% võrdlusravi saanud patsientidega. Ühelgi ruksolitiniibi rühma patsiendil ei teatatud sepsise või tuberkuloosi juhtudest.

PV III faasi uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal olid sagedasti teatatud infektsioonid kuseteede infektsioonid (11,8%), *herpes zoster* (14,7%) ja pneumoonia (7,1%). Sepsisest teatati 0,6% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei teatatud pikaajalises jälgimisuuringus tuberkuloosist.

Ägeda GvHD III faasi uuringu (REACH2) *võrdleva perioodi* ajal teatati kuseteede infektsioonidest 9,9%-l (≥3. raskusastmega 3,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,7% (≥3. raskusastmega 6,0%) patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 28,3%-l (≥3. raskusastmega 9,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% (≥3. raskusastmega 10,0%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 12,5%-l (≥3. raskusastmega 11,1%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% (≥3. raskusastmega 6,0%) patsientidega BAT-i rühmas. BK-viirusinfektsioonist teatati ainult ruksolitiniibi rühmas 3 patsiendil ühe 3. raskusastme juhuga. *Pikaajalise jälgimisuuringu* ajal teatati ruksolitiniibi rühmas kuseteede infektsioonidest 17,9%-l patsientidest (≥3. raskusastmega 6,5%) ja CMV-infektsioonidest 32,3%-l patsientidest (≥3. raskusastmega 11,4%). Elundite haaratusega CMV-infektsiooni täheldati väga vähestel patsientidel; ükskõik mis raskusastmega CMV-koliidist, CMV-enteriidist ja CMV-seedetrakti infektsioonist teatati vastavalt neljal, kahel ja ühel patsiendil. Ükskõik mis raskusastmega sepsise

juhtudest, sealhulgas septilisest šokist, teatati 25,4%-l (≥3. raskusastmega 21,9%) patsientidest. Kuseteede infektsioonide ja sepsise juhtudest teatati ägeda GvHD-ga lastel harvemini (kumbagi 9,8%) võrreldes täiskasvanud patsientide ja noorukitega. CMV-infektsioonidest teatati 31,4%-l lastest (3. raskusastmega 5,9%).

Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) *võrdleva perioodi* ajal teatati kuseteede infektsioonidest 8,5%-l (≥3. raskusastmega 1,2%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% (≥3. raskusastmega 1,3%) patsientidega BAT-i rühmas. BK-viirusinfektsioonist teatati 5,5%-l (≥3. raskusastmega 0,6%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 1,3% patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 9,1%-l (≥3. raskusastmega 1,8%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,8% (≥3. raskusastmega 1,9%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 2,4%-l (≥3. raskusastmega 2,4%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% (≥3. raskusastmega 5,7%) patsientidega BAT-i rühmas. *Pikaajalise jälgimisuuringu* ajal teatati ruksolitiniibi rühmas kuseteede infektsioonidest ja BK-viirusinfektsioonidest vastavalt 9,3%-l (≥3. raskusastmega 1,3%) ja 4,9%-l (≥3. raskusastmega 0,4%) patsientidest. CMV-infektsioonidest ja sepsise juhtudest teatati vastavalt 8,8%-l (≥3. raskusastmega 1,3%) ja 3,5%-l (≥3. raskusastmega 3,5%) patsientidest. Kroonilise GvHD korral teatati kuseteede infektsioonidest 5,5%-l (3. raskusastmega 1,8%) ja BK-viirusinfektsioonidest 1,8%-l (≥ 3. raskusaste puudus) lastest. CMV-infektsioonidest teatati 7,3%-l (≥ 3. raskusastme puhul teated puudusid) lastest.

Lipaasi aktiivsuse suurenemine
RESPONSE uuringu randomiseerimise perioodis esines lipaasiväärtuste halvenemist rohkem ruksolitiniibi rühmas võrrelduna kontrollrühmaga, peamiselt erinevuste tõttu 1. raskusastme juhtudes (18,2% *vs* 8,1%). ≥2. raskusastme lipaasi aktiivsuse suurenemised olid ravirühmade vahel sarnased. RESPONSE 2 uuringus olid esinemissagedused ruksolitiniibi ja kontrollrühma vahel võrreldavad (10,8% *vs* 8%). PV III faasi uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati 3. ja 4. raskusastme lipaasi aktiivsuse suurenemisest vastavalt 7,4% ja 0,9% patsientidest. Nendel patsientidel ei teatatud suurenenud lipaasi aktiivsusega pankreatiidi kaasuvatest nähtudest ega sümptomitest.

MF-i III faasi uuringutes teatati kõrgetest lipaasiväärtustest 18,7% ja 19,3% patsientidest ruksolitiniibi rühmades ja 16,6% ja 14,0% kontrollrühmades vastavalt COMFORT-I ja COMFORT-II uuringutes. Suurenenud lipaasi aktiivsusega patsientidel ei teatatud pankreatiidi kaasuvatest nähtudest ega sümptomitest.

Ägeda GvHD III faasi uuringu (REACH2) *võrdlevas perioodis* teatati uutest või halvenenud lipaasiväärtustest 19,7%-l patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 12,5% patsientidega BAT-i rühmas; vastavad 3. raskusastme (3,1% *vs* 5,1%) ja 4. raskusastme (0% *vs* 0,8%) aktiivsuste suurenemised olid sarnased. *Pikaajalise jälgimisuuringu* ajal teatati ruksolitiniibi rühmas lipaasi aktiivsuse suurenemisest 32,2%-l patsientidest; 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 8,7%-l ja 2,2%-l patsientidest. Lipaasi aktiivsuse suurenemisest teatati 20,4%-l lastest (3. ja 4. raskusastmega vastavalt 8,5% ja 4,1%).

Kroonilise GvHD III faasi uuringu (REACH3) *võrdlevas perioodis* teatati uutest või halvenenud lipaasiväärtustest 32,1%-l patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 23,5% patsientidega BAT-i rühmas; vastavad 3. raskusastme (10,6% *vs* 6,2%) ja 4. raskusastme (0,6% *vs* 0%) aktiivsuste suurenemised olid sarnased. *Pikaajalise jälgimisuuringu* ajal teatati ruksolitiniibi rühmas lipaasi aktiivsuse suurenemisest 35,9%-l patsientidest; 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 9,5%-l ja 0,4%-l patsientidest. Lastel teatati lipaasi aktiivsuse suurenemisest harvem (20,4%, 3. ja 4. raskusastmega vastavalt 3,8% ja 1,9%).

Süstoolse vererõhu tõus
III faasi kliinilistes olulise tähtsusega uuringutes registreeriti 31,5% patsientidest vähemalt ühel visiidil süstoolse vererõhu tõus 20 mmHg või rohkem võrrelduna 19,5% võrdlusrühma patsientidega. COMFORT-I (MF-i patsiendid) uuringus oli keskmine süstoolse vererõhu tõus võrreldes algtasemega 0…2 mmHg ruksolitiniibi puhul *vs* 2…5 mmHg langus platseebo puhul. MF-i patsientide COMFORT-II uuringus oli ruksolitiniibi ja platseeborühma vaheline erinevus väike.

PV patsientide olulise tähtsusega uuringus oli randomiseerimise perioodis ruksolitiniibi rühmas keskmine süstoolse vererõhu tõus 0,65 mmHg võrreldes BAT-i rühmas vererõhu langusega 2 mmHg.

Patsientide erirühmad

Lapsed
Kokku uuriti ohutuse osas 106 GvHD-ga patsienti vanuses 2…<18 aastat: 51 patsienti ägeda GvHD uuringutes (REACH4 uuringus 45 patsienti ja REACH2 uuringus 6 patsienti) ja 55 patsienti kroonilise GvHD uuringutes (REACH5 uuringus 45 patsienti ja REACH3 uuringus 10 patsienti). Ruksolitiniibiga ravi saanud lastel täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Eakad
Patsiente, kes olid vanuses >65 aastat ja said ravi ruksolitiniibiga, uuriti ohutuse osas kokku 29 patsienti REACH2 uuringus ja 25 patsienti REACH3 uuringus. Üldiselt uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud ja >65-aastaste patsientide ohutusprofiil sarnanes 18…65-aastastel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Antidoot ruksolitiniibi üleannustamise raviks puudub. Kuni 200 mg üksikannuseid on talutud üsna hästi. Soovitatavatest annustest suuremate annuste korduval manustamisel on suurem oht müelosupressiooni tekkeks (leukopeenia, aneemia ja trombotsütopeenia). Üleannustamise ravi on vajaduse korral toetav.

Hemodialüüs ei kiirenda ilmselt ruksolitiniibi eemaldamist organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EJ01.

Toimemehhanism

Ruksolitiniib on Januse kinaaside JAK1 ja JAK2 selektiivne inhibiitor (IC_{50} väärtus JAK1 ja JAK2 ensüümide suhtes on vastavalt 3,3 nM ja 2,8 nM). Nimetatud ensüümid vahendavad terve rea tsütokiinide ja kasvufaktorite toimeid, mis on olulised hematopoeesis ja immuunfunktsioonis.

MF ja PV on müeloproliferatiivsed kasvajad, mis on seotud JAK1 ja JAK2 signaalraja regulatsioonihäirega. Arvatakse, et selle regulatsioonihäire põhjuseks on tsirkuleerivate tsütokiinide kõrge tase, mis aktiveerib JAK-STAT rada, funktsioonimuutusega seotud mutatsioone nagu JAK2V617F, ning negatiivsete regulatoorsete mehhanismide vaigistamist. MF-iga patsientidel esineb JAK signaalraja regulatsioonihäire sõltumata JAK2V617F mutatsiooni staatusest. >95%-l PV patsientidest esinevad aktiveerivad mutatsioonid JAK2-s (V617F-s või eksonis 12).

Ruksolitiniib pärsib hematoloogiliste kasvajate tsütokiinsõltuvates rakumudelites ning Ba/F3 rakkude vahendatud tsütokiin-mittesõltuvates rakumudelites, mis ekspresseerivad JAK2V617F muteerunud proteiini, JAK-STAT signaalimist ja rakkude proliferatsiooni, kusjuures IC_{50} väärtused on vahemikus 80 … 320 nM.

JAK-STAT signaali rajad osalevad mitmete GvHD patogeneesis oluliste immuunrakutüüpide arengu, proliferatsiooni ja aktivatsiooni regulatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

Ruksolitiniib pärsib tsütokiinide poolt esile kutsutud STAT3 fosforüülimist tervete indiviidide ja MF-i ja PV-ga patsientide täisveres. Ruksolitiniibi maksimaalne STAT3 fosforüülimist pärssiv toime saabub 2 tundi pärast manustamist ning see toime möödub nii tervetel indiviididel kui ka MF-iga patsientidel 8 tunni pärast, mis näitab, et ruksolitiniib ega selle aktiivsed metaboliidid ei kumuleeru.

Müelofibroosi peamiste sümptomitega seotud põletikuliste markerite, nagu TNFα, IL-6 ja C-reaktiivse valgu algtaseme tõusnud väärtused vähenesid MF-iga patsientidel ravi korral ruksolitiniibiga. Ravi vältel ei tekkinud MF-iga patsientidel resistentsust ruksolitiniibi suhtes. Sarnaselt olid ka PV patsientidel põletikumarkerite algtasemed tõusnud ja ruksolitiniibraviga vähenes põletikumarkerite tase.

Spetsiaalses QT intervalli uuringus tervetel vabatahtlikel ei täheldatud ruksolitiniibi üksikannustel QT/QTc intervalli pikendavat toimet kuni supraterapeutilise annuseni 200 mg, mis näitab, et ruksolitiniibil ei ole toimet südame repolarisatsioonile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Müelofibroos
MF-iga patsientidel (primaarne MF, *polycytaemia vera* järgne MF või essentsiaalse trombotsüteemia järgne MF) on läbi viidud kaks III faasi randomiseeritud uuringut (COMFORT-I ja COMFORT-II). Mõlemas uuringus oli patsientidel palpeeritav põrn (vähemalt 5 cm allpool roidekaart) ning keskmine risk või suur risk rahvusvahelise töörühma (*International Working Group*) konsensuskriteeriumite järgi.
Ruksolitiniibi algannus põhines trombotsüütide arvul. Patsiendid, kelle trombotsüütide arv oli ≤100 000/mm^3, ei vastanud COMFORT uuringute osalemiskriteeriumitele, kuid 69 patsienti kaasati EXPAND uuringusse – avatud IB faasi annustselgitav uuring patsientidel, kellel oli MF (primaarne MF, *polycytaemia vera* järgne MF või essentsiaalse trombotsüteemia järgne MF) ja trombotsüütide arv algtasemega võrreldes ≥50 000… <100 000/mm^3.

COMFORT-I oli topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga uuring 309 patsiendil, kes olid resistentsed olemasolevale ravile või kellele see ravi ei sobinud. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saavutati magnetresonantstomograafia (MRT) või kompuutertomograafia (KT) alusel hinnates 24. nädalal põrna mahu ≥ 35% vähenemine võrreldes lähtetasemega.

Uuringu teisesed tulemusnäitajad olid põrna mahu ≥ 35% vähenemise püsimise kestus, patsientide osakaal, kellel täheldati 24. nädalal võrreldes algtasemega modifitseeritud MF-i sümptomite hindamisvormi (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*, MFSAF versioon 2.0) alusel sümptomite üldskoori ≥ 50% vähenemist, sümptomite üldskoori muutust, ning üldine elulemus.

COMFORT-II oli avatud randomiseeritud uuring, mis viidi läbi 219 patsiendil. Patsiendid randomiseeriti uuringusse suhtes 2 : 1 ruksolitiniib *vs* parim olemasolev ravi. Parima olemasoleva ravi rühmas said 47% patsientidest ravi hüdroksüuureaga ja 16% glükokortikosteroididega. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saavutati MRT või KT alusel hinnates 48. nädalal põrna mahu ≥ 35% vähenemine võrreldes algtasemega.

Teisesed tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kellel saavutati 24. nädalal põrna mahu ≥ 35% vähenemine võrreldes algtasemega ning põrna mahu ≥ 35% vähenemise püsimise kestus.

Nii COMFORT-I kui ka COMFORT-II uuringutes olid patsientide algtaseme demograafilised näitajad ravirühmade vahel sarnased.

Tabel 8 Patsientide osakaal, kellel saavutati 24. nädalal (COMFORT-I) ja 48. nädalal (COMFORT-II) põrna mahu ≥ 35% vähenemine võrreldes algtasemega (ravikavatsuslik populatsioon)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruksolitiniib (N=155)	Platseebo (N=153)	Ruksolitiniib (N=144)	Parim olemasolev ravi (N=72)
Ajapunktid	24. nädal		48. nädal	
Patsientide arv (%), kellel põrna maht vähenes ≥ 35%	65 (41,9%)	1 (0,7)	41 (28,5%)	0
95% usalduspiirid (%)	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	

Sõltumata JAK2V617F mutatsiooni esinemisest (tabel 9) või haiguse alamtüübist (primaarne MF, *polycytaemia vera* järgne MF või essentsiaalse trombotsüteemia järgne MF) saavutati põrna mahu ≥ 35% vähenemine (tabel 8) võrreldes algtasemega oluliselt suuremal osal patsientidest ruksolitiniibi rühmas.

Tabel 9 Patsientide osakaal, kellel saavutati algtasemega võrreldes ≥ 35% põrna mahu vähenemine JAK mutatsiooni staatuse järgi (ohutuse populatsioon)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruksolitiniib		Platseebo		Ruksolitiniib		Parim olemasolev ravi	
JAK mutat-siooni staatus	Positiivne (N=113) n (%)	Negatiivne (N=40) n (%)	Positiivne (N=121) n (%)	Negatiivne (N=27) n (%)	Positiivne (N=110) n (%)	Negatiivne (N=35) n (%)	Positiivne (N=49) n (%)	Negatiivne (N=20) n (%)
Patsien-tide arv (%), kellel põrna maht vähenes ≥ 35%	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Ajahetk	Pärast 24 nädalat				Pärast 48 nädalat			

Vähemalt 24 nädalat püsiva põrna ravivastuse (≥35% vähenemine) tõenäosus ruksolitiniibi ravi ajal oli COMFORT-I uuringus 89% ja COMFORT-II uuringus 87%, tõenäosus, et ravivastus säilib vähemalt 48 nädalat, oli COMFORT-II uuringus 52%.

COMFORT-I uuringus saavutas ruksolitiniibi rühmas 45,9% patsientidest 24. nädalal sümptomite üldskoori ≥50% vähenemise võrreldes algtasemega (mõõdetud kasutades MFSAF päevikut v2.0), platseeborühmas oli tulemus vastavalt 5,3% (p<0,0001 hii-ruut testi alusel). 24. nädalal oli EORTC QLQ C30 küsimustiku alusel üldise tervisliku seisundi skoor ruksolitiniibi rühmas +12,3 ja platseeborühmas vastavalt -3,4 (p<0,0001).

COMFORT-I uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 34,3 kuud, oli ruksolitiniibi rühma randomiseeritud patsientide suremus 27,1% võrreldes 35,1%-ga platseeborühmas; HR 0,687; 95% CI 0,459; 1,029; p=0,0668.

COMFORT-I uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 61,7 kuud, oli ruksolitiniibi rühma randomiseeritud patsientide suremus 44,5% (69 patsienti 155-st) võrreldes 53,2%-ga (82 patsienti

154-st) platseeborühmas. Võrreldes platseeboga oli ruksolitiniibi rühmas surma risk 31% väiksem (HR 0,69; 95% CI 0,50; 0,96; p=0,025).

COMFORT-II uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 34,7 kuud, oli ruksolitiniibi rühmas suremus 19,9% võrreldes 30,1%-ga parima olemasoleva ravi (*best available treatment*, BAT) rühma randomiseeritud patsientidel; HR 0,48; 95% CI 0,28; 0,85; p=0,009. Mõlemas uuringus seostati ruksolitiniibi rühma märgitud madalamat suremusmäära *polycytaemia vera* või essentsiaalse trombotsüteemia alagruppidest saadud andmetega.

COMFORT-II uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 55,9 kuud, oli ruksolitiniibi rühma randomiseeritud patsientide suremus 40,4% (59 patsienti 146-st) võrreldes 47,9%-ga (35 patsienti 73-st) parima olemasoleva ravi rühmas. Võrreldes parima olemasoleva ravi rühmaga oli ruksolitiniibi rühmas surma risk 33% väiksem (HR 0,67; 95% CI 0,44; 1,02; p=0,062).

Polycytaemia vera
Randomiseeritud, avatud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud III faasi uuringusse (RESPONSE) oli kaasatud 222 PV patsienti, kes olid hüdroksüuurea suhtes resistentsed, määratlus põhineb ELN-i (*European Leukemia Net*) rahvusvahelise töögrupi avaldatud kriteeriumitele. 110 patsienti randomiseeriti ruksolitiniibi rühma ja 112 patsienti BAT-i rühma. Ruksolitiniibi algannus oli 10 mg kaks korda ööpäevas. Vastavalt taluvusele ja efektiivsusele kohandati individuaalselt patsientide ruksolitiniibi annust maksimaalse annuseni 25 mg kaks korda ööpäevas. BAT-i määras uurija patsiendipõhiselt ja sinna kuulusid hüdroksüuurea (59,5%), interferoon/pegüleeritud interferoon (11,7%), anagreliid (7,2%), pipobromaan (1,8%) ja jälgimine (15,3%).

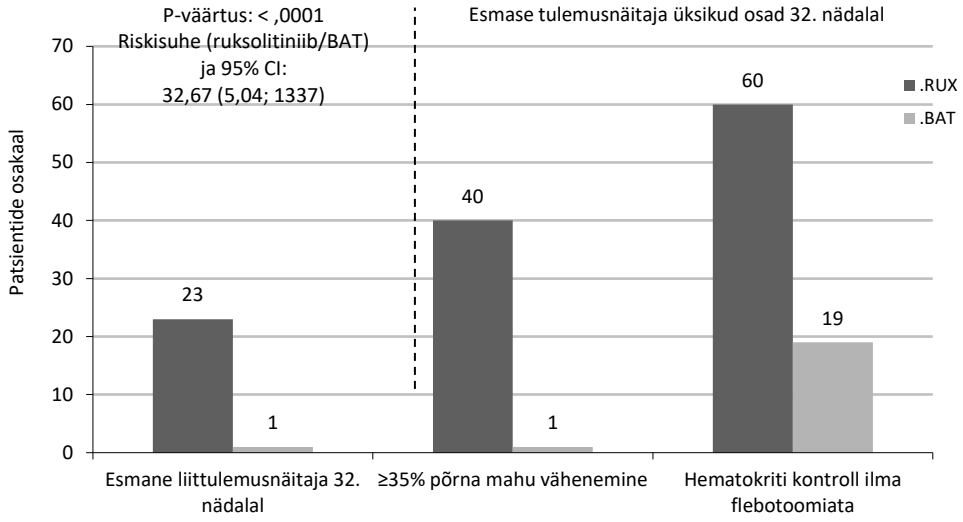
Uuringu alguses olid rühmad demograafiliselt ja haiguse omaduste poolest võrreldavad. Mediaanvanus oli 60 aastat (vahemik 33...90 aastat). Ruksolitiniibi rühmas oli patsientide PV diagnoosi mediaanväärtus 8,2 aastat ning eelnevalt oli hüdroksüuureaga ravi kestnud mediaanväärtusena ligikaudu 3 aastat. Enamikul patsientidest (>80%) oli viimase 24 nädala jooksul enne skriinimist tehtud vähemalt kahel korral flebotoomiat. Puuduvad võrdlevad andmed pikaajalise elulemuse ja haiguse tüsistuste esinemise kohta.

Esmane liittulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellele esiteks puudus vajadus teha flebotoomiat (hematokriti [HCT] kontroll), ja teiseks, kelle põrna maht oli 32. nädalaks vähenenud ≥35% võrreldes algtasemega. Flebotoomia vajadust defineeriti kui kinnitatud HCT >45%, s.o vähemalt 3 protsendipunkti suurem kui HCT algtasemel või kinnitatud HCT >48%, sõltuvalt kumb väärtus oli madalam. Kõige olulisemad teisesed tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kes saavutasid esmase tulemusnäitaja ning püsisid progressioonivabad vähemalt 48 nädalat, aga ka patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku hematoloogilise remissiooni 32. nädalaks.

Uuringus saavutati peamine eesmärk ning suurem osakaal ruksolitiniibi patsiente saavutas esmase liittulemusnäitaja ning kõik selle üksikud osad. Ruksolitiniibravi saanud patsientidest (23%) saavutas oluliselt rohkem esmase tulemusnäitaja (p<0,0001) võrreldes BAT-iga (0,9%). Hematokriti kontrolli saavutas 60% patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrreldes 18,8%-ga BAT-i rühmas ning ≥ 35%-lise põrna mahu vähenemise saavutas 40% patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrreldes 0,9%-ga BAT-i rühmas (Joonis 1).

Samuti saavutati mõlemad olulisemad teisesed tulemusnäitajad. Täieliku hematoloogilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli ruksolitiniibi rühmas 23,6% võrreldes 8,0%-ga BAT-i rühmas (p=0,0013) ning 48. nädalaks kestma jäänud esmase tulemusnäitaja saavutas ruksolitiniibi rühmas 20% võrreldes 0,9%-ga BAT-i rühmas (p<0,0001).

Joonis 1 Esmase tulemusnäitaja ja esmase tulemusnäitaja komponendid saavutanud patsiendid 32. nädalal



Sümptomite mõju hinnati kasutades MPN-SAF sümptomite üldskoori (*total symptom score*, TSS) elektroonilist päevikut, mis koosnes 14 küsimusest. 32. nädalaks oli ≥50% TSS-14 ja TSS-5 vähenemise saavutanud vastavalt 49% ja 64% ruksolitiniibravi saanud patsientidest võrreldes ainult 5% ja 11%-ga BAT-i rühmas.

Hinnangut ravist saadud kasule mõõdeti Patsiendi Muutuse Üldmulje (*Patient Global Impression of Change*, PGIC) küsimustikuga. 66% ruksolitiniibi patsientidest võrreldes 19%-ga BAT-i rühmas teatas üldmulje paranemisest juba 4 nädalat pärast ravi alustamist. Hinnang ravist saadud kasule oli ruksolitiniibi patsientide hulgas kõrgem ka 32. nädalal (78% *versus* 33%).

80. nädalal ja 256. nädalal pärast randomiseerimist viidi RESPONSE uuringus läbi täiendav analüüs hindamaks ravivastuse püsivust. 25 patsiendist, kes saavutasid 32. nädalaks esmase ravivastuse, progresseerus 3 patsienti 80. nädalaks ja 6 patsienti 256. nädalaks. Tõenäosus, et ravivastus säilib 32. nädalast 80. nädalani ja 256. nädalani, oli vastavalt 92% ja 74% (vt tabel 10).

Tabel 10 Esmase ravivastuse püsivus RESPONSE uuringus

	32. nädal	80. nädal	256. nädal
32. nädalaks esmase ravivastuse saavutanud patsiendid* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Esmase ravivastuse säilitanud patsiendid	n/a	22/25	19/25
Tõenäosus, et esmane ravivastus säilib	n/a	92%	74%
* Vastavalt esmase ravivastuse liittulemusnäitaja kriteeriumile: flebotoomia vajaduseta (hematokriti kontroll) ja põrna mahu vähenemine ≥35% võrreldes algtasemega. n/a: ei kohaldata			

Teises avatud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud IIIb faasi kliinilises uuringus (RESPONSE 2) oli kaasatud 149 PV patsienti, kes olid hüdroksüuurea suhtes resistentsed, kuid ilma palpeeritava splenomegaaliata. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saadi 28. nädalaks hematokrit kontrolli alla (flebotoomia vajaduseta) (62,2% ruksolitiniibi rühmas *versus* 18,7% parima saadaoleva ravi rühmas). Olulise tähtsusega teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid

28. nädalaks täieliku hematoloogilise remissiooni (23,0% ruksolitiniibi rühmas *versus* 5,3% parima saadaoleva ravi rühmas).

Siirik-peremehe-vastu haigus
Kahes randomiseeritud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus hinnati ruksolitiniibi ägeda (REACH2) ja kroonilise GvHD-ga (REACH3) patsientidel alates 12 aasta vanusest pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation,* alloSCT) ning ebapiisavat ravivastust kortikosteroididele ja/või teistele süsteemsetele ravimitele. Ruksolitiniibi algannus oli 10 mg kaks korda ööpäevas.

Äge siirik-peremehe-vastu haigus
REACH2 uuringus randomiseeriti 309 II…IV raskusastme kortikosteroid-resistentse, ägeda GvHD-ga patsienti suhtes 1 : 1 saama kas ruksolitiniibi või parimat olemasolevat ravi. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt ägeda GvHD raskusastmele randomiseerimise ajal. Resistentsus kortikosteroidide suhtes määrati, kui patsientide haigus süvenes pärast vähemalt 3 päeva, kui ei õnnestunud saavutada ravivastus pärast 7 päeva või kui ei õnnestunud lõpetada kortikosteroidravi.

BAT-i määras uurija patsiendipõhiselt ja sinna kuulusid antitümotsüütglobuliin (*anti-thymocyte globulin*, ATG), kehaväline fotoferees (*extracorporeal photopheresis,* ECP), mesenhümaalsed stromaalrakud (*mesenchymal stromal cells*, MSC), metotreksaat madalas annuses (*methotrexate*, MTX), mükofenolaatmofetiil (*mycophenolate mofetil*, MMF), mTOR inhibiitorid (everoliimus või siroliimus), etanertsept või infliksimab.

Lisaks ruksolitiniibi või BAT-i saamisele võisid patsiendid toetava ravina saada tavapärast allogeenset tüvirakkude siirdamist, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ruksolitiniibi lisati jätkuvale ravile kortikosteroidide ja/või kaltsineuriini inhibiitoritega (*calcineurin inhibitors,* CNI), nagu tsüklosporiin või takroliimus ja/või toopilised või inhaleeritavad kortikosteroidravimid vastavalt tavajuhenditele.

Patsiendid, kes said ägeda GvHD raviks varem ühte süsteemset ravimit peale kortikosteroidide ja CNI-de, vastasid uuringu osalemise kriteeriumitele. Täiendavalt kortikosteroidide ja CNI-de kasutamisele lubati jätkata eelneva süsteemse ravimi kasutamist ägeda GvHD raviks ainult juhul, kui seda kasutati ägeda GvHD profülaktikaks (st raviga alustati enne ägeda GvHD diagnoosi saamist) vastavalt tavapärasele ravijuhenditele.

Parimat olemasolevat ravi saanud patsiendid võisid pärast 28. päeva üle minna ruksolitiniibile, kui nad vastasid järgnevatele kriteeriumitele:
- ei õnnestunud vastata 28. päevaks esmase tulemusnäitaja definitsioonile (lõplik ravivastus või osaline ravivastus) VÕI
- kaotas seejärel ravivastuse ja vastas kriteeriumitele haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse osas, mistõttu oli vajalik lisada ägeda GvHD raviks uue täiendava süsteemse immuunsupressiivse ravimi JA
- puudusid kroonilise GvHD nähud/sümptomid.

Ruksolitiniibi annust lubati vähendada pärast 56. päeva visiiti ravivastuse saanud patsientidel.

Mõlema ravirühma demograafilised ja haigustunnused olid ravi alguses ühtlased. Mediaanvanus oli 54 aastat (vahemik 12…73 aastat). Uuringus osalejatest olid 2,9% noorukid, 59,2% mehed ja 68,9% valge rassi esindajad. Enamusel uuringusse kaasatud patsientidest esines pahaloomuline põhihaigus.

Ruksolitiniibi ja BAT-i rühmas esines äge GvHD 2. raskusastmega vastavalt 34% ja 34%, 3. raskusastmega 46% ja 47% ning 4. raskusastmega 20% ja 19% patsientidest.

Patsientide ebapiisavat ravivastust kortikosteroididele ruksolitiniibi ja BAT-i rühmades iseloomustas: i) ei saavutatud ravivastust pärast 7 päeva ravi kortikosteroididega (vastavalt 46,8% ja 40,6%), ii) ei õnnestunud vähendada kortikosteroidide annust (vastavalt 30,5% ja 31,6%) või iii) haigus süvenes pärast 3 ravipäeva (vastavalt 22,7% ja 27,7%).

Kõigil patsientidel mõjutas äge GvHD elunditest kõige enam nahka (54,0%) ja alumist seedetrakti (68,3%). Ruksolitiniibi rühmas mõjutas äge GvHD rohkem nahka (60,4%) ja maksa (23,4%), võrreldes BAT rühmaga (nahk: 47,7% ja maks: 16,1%).

Kõige sagedamini eelnevalt kasutatud ägeda GvHD süsteemsed ravimid olid kortikosteroidid koos CNI-dega (49,4% ruksolitiniibi rühmas ja 49,0% BAT-i rühmas).

Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastus 28. päeval, defineeritud kui täieliku või osalise ravivastusega patsientide osakaal mõlemas rühmas ilma varasema haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse jaoks vajalike täiendavate süsteemsete ravimite kasutuselevõtuta vastavalt uurija hinnangule Harris *et al.* (2016) kriteeriumite põhjal.

Põhiline teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutas 28. päeval täieliku või osalise ravivastuse ja kelle täielik või osaline ravivastus säilis 56. päevani.

REACH2 saavutas oma peamise eesmärgi. Üldine ravivastus 28. päeval oli ruksolitiniibi rühmas (62,3%) kõrgem kui BAT-i rühmas (39,4%). Nende kahe ravirühma vahel oli statistiliselt oluline erinevus (Cochrane-Mantel-Haenszeli testiga stratifitseeritud p<0,0001, kahepoolne, šansside suhe: 2,64; 95% CI: 1,65…4,22).

Ruksolitiniibi rühmas oli ka suurem täieliku ravivastuse saavutanute osakaal (34,4%) kui BAT-i rühmas (19,4%).

28. päeva üldine ravivastus oli 2. raskusastme GvHD korral 76%, 3. raskusastme GvHD korral 56% ja 4. raskusastme GvHD korral 53% ruksolitiniibi rühmas ning 2. raskusastme GvHD korral 51%, 3. raskusastme GvHD korral 38% ja 4. raskusastme GvHD korral 23% BAT-i rühmas.

28. päeval ravile mitte vastanute seas ruksolitiniibi ja BAT-i rühmas süvenes haigus vastavalt 2,6%-l ja 8,4%-l patsientidest.

Üldised tulemused on toodud tabelis 11.

Tabel 11 Üldine ravivastus 28. päeval REACH2 uuringus

	Ruksolitiniib N=154		**Parim olemasolev ravi N=155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Üldine ravivastus	96 (62,3)	54,2…70,0	61 (39,4)	31,6…47,5
Šansside suhe (95% CI)	2,64 (1,65…4,22)			
p-väärtus (2-poolne)	p <0,0001			
Täielik ravivastus	53 (34,4)		30 (19,4)	
Osaline ravivastus	43 (27,9)		31 (20,0)	

Uuring saavutas oma põhilise tulemusnäitaja vastavalt esmasele andmeanalüüsile. Püsiv üldine ravivastus 56. päeval oli 39,6% (95% CI: 31,8…47,8) ruksolitiniibi rühmas ja 21,9% (95% CI: 15,7…29,3) BAT-i rühmas. Kahe ravirühma vahel esines statistiliselt oluline erinevus (šansside suhe: 2,38; 95% CI: 1,43…3,94; p=0,0007). Täieliku ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli 26,6% ruksolitiniibi rühmas võrreldes 16,1%-ga BAT-i rühmas. Kokku läks algselt BAT-i rühma randomiseeritutest patsientidest 49 (31,6%) üle ruksolitiniibi rühma.

Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus
REACH3 uuringus randomiseeriti 329 mõõduka või raske kortikosteroid-resistentse, kroonilise GvHD-ga patsienti suhtes 1 : 1 saama kas ruksolitiniibi või BAT-i. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt kroonilise GvHD raskusastmele randomiseerimise ajal. Resistentsus kortikosteroidide suhtes määrati,

kui patsiendid ei saavutanud ravivastust või haigus süvenes pärast 7 päeva, või kui haigus püsis 4 nädalat või kui kahel korral ei õnnestunud lõpetada kortikosteroidravi.

BAT-i määras uurija patsiendipõhiselt ja sinna kuulusid kehaväline fotoferees, metotreksaat madalas annuses, mükofenolaatmofetiil, mTOR inhibiitorid (everoliimus või siroliimus), infliksimab, rituksimab, pentostatiin, imatiniib või ibrutiniib.

Lisaks ruksolitiniibi või BAT-i saamisele võisid patsiendid toetava ravina saada tavapärast allogeenset tüvirakkude siirdamist, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Kortikosteroidide ja CNI-de, nagu tsüklosporiini või takroliimuse ja toopiliste või inhaleeritavate kortikosteroidravimite kasutamine oli vastavalt tavajuhenditele lubatud.

Patsiendid, kes said kroonilise GvHD raviks varem ühte süsteemset ravimit peale kortikosteroidide ja/või CNI-de, vastasid uuringus osalemise kriteeriumitele. Täiendavalt kortikosteroidide ja CNI-de kasutamisele lubati jätkata eelneva süsteemse ravimi kasutamist kroonilise GvHD raviks ainult juhul, kui seda kasutati kroonilise GvHD profülaktikaks (st raviga alustati enne kroonilise GvHD diagnoosi saamist) vastavalt tavapärasele ravijuhisele.

BAT-i saanud patsiendid võisid ruksolitiniibile üle minna 169. päeval ja pärast seda haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse tõttu, toksilisuse tekkimisel BAT-ile või kroonilise GvHD ägenemise tõttu.

Efektiivsus patsientidel, kes lähevad aktiivselt ägedalt GvHD-lt üle kroonilisele GvHD-le ilma kortikosteroidide ja teiste süsteemsete ravimite annuste vähendamiseta, on teadmata. Efektiivsus ägeda või kroonilise GvHD korral pärast doonori lümfotsüüdi infusiooni ja patsientidel, kes ei talu ravi steroididega, on teadmata.

Ruksolitiniibi annust lubati vähendada pärast 169. päeva visiiti.

Mõlema ravirühma demograafilised ja haigustunnused olid ravi alguses ühtlased. Mediaanvanus oli 49 aastat (vahemik 12…76 aastat). Uuringus osalejatest olid 3,6% noorukid, 61,1% mehed ja 75,4% valge rassi esindajad. Enamusel uuringusse kaasatud patsientidest esines pahaloomuline põhihaigus.

Kortikosteroidtolerantse kroonilise GvHD diagnoosi raskusastmed ühtlustati kahe ravirühma vahel, vastavalt mõõdukas 41% ja 45%, ning raske 59% ja 55% ruksolitiniibi ja BAT-i rühmas.

Patsientide ebapiisavat ravivastust kortikosteroididele ruksolitiniibi ja BAT-i rühmas iseloomustas: i) puuduv ravivastus või haiguse süvenemine pärast vähemalt 7 päeva ravi kortikosteroididega annuses, mis vastab prednisoloonile 1 mg/kg/ööpäevas (vastavalt 37,6% ja 44,5%), ii) haiguse püsimine pärast 4 nädalat annuses 0,5 mg/kg/ööpäevas (35,2% ja 25,6%) või iii) sõltuvus kortikosteroididest (27,3% ja 29,9%).

Kõikidest patsientidest oli ruksolitiniibi rühmas 73%-l ja 45%-l mõjutatud vastavalt nahk ja kopsud, võrreldes 69% ja 41%-ga BAT-i rühmas.

Kõige sagedamini eelnevalt kasutatud kroonilise GvHD süsteemsed ravimid olid ainult kortikosteroidid (43% ruksolitiniibi rühmas ja 49% BAT-i rühmas) ja kortikosteroidid koos CNI-dega (41% ruksolitiniibi rühmas ja 42% BAT-i rühmas).

Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastus 169. päeval, defineeritud kui täieliku või osalise ravivastusega patsientide osakaal mõlemas rühmas ilma varasema haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse jaoks vajalike täiendavate süsteemsete ravimite kasutuselevõtuta vastavalt uurija hinnangule riikliku tervishoiuameti kriteeriumite põhjal.

Põhiline teisene tulemusnäitaja oli ebaõnnestumistevaba elulemus (*failure free survival*, FFS), liitaeg lõppsündmuseni, hõlmates varaseimat järgmistest juhtudest: i) põhihaiguse retsidiivini või

kordumiseni või surmani põhihaiguse tõttu, ii) retsidiiviga mitteseotud suremus või iii) teise süsteemse ravimi lisamine või alustamine kroonilise GvHD raviks.

REACH3 saavutas oma peamise eesmärgi. Esmase analüüsi ajal (andmed seisuga 8. mai 2020) oli üldine ravivastus 24. nädalal ruksolitiniibi rühmas (49,7%) kõrgem kui BAT-i rühmas (25,6%). Ravirühmade vahel oli statistiliselt oluline erinevus (Cochrane-Mantel-Haenszeli testiga stratifitseeritud p<0,0001, kahepoolne, šansside suhe: 2,99; 95% CI: 1,86…4,80). Tulemused on toodud tabelis 12.

169. päeval ravile mitte vastanute seas ruksolitiniibi ja BAT-i rühmas süvenes haigus vastavalt 2,4%-l ja 12,8%-l patsientidest.

Tabel 12 Üldine ravivastus 169. päeval REACH3 uuringus

	Ruksolitiniib N=165		**Parim olemasolev ravi N=164**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Üldine ravivastus	82 (49,7)	41,8…57,6	42 (25,6)	19,1…33,0
Šansside suhe (95% CI)	2,99 (1,86…4,80)			
p-väärtus (2-poolne)	p<0,0001			
Täielik ravivastus	11 (6,7)		5 (3,0)	
Osaline ravivastus	71 (43,0)		37 (22,6)	

Põhiline teisene tulemusnäitaja, FFS, näitas statistiliselt olulist 63% riski vähenemist ruksolitiniibi rühmas võrreldes BAT rühmaga (HR 0,370; 95% CI: 0,268…0,510; p<0,0001). 6. kuul oli enamus ebaõnnestumistevaba elulemuse juhtudest „teise süsteemse ravimi lisamine või sellega alustamine kroonilise GvHD raviks“ (selle juhu tõenäosus oli 13,4% *vs* 48,5% vastavalt ruksolitiniibi ja BAT-i rühmas). „Põhihaiguse retsidiivi“ ja retsidiiviga mitteseotud suremuse (*non-relapse mortality*, NRM) tulemused olid 2,46% *vs* 2,57% ja 9,19% *vs* 4,46% vastavalt ruksolitiniibi ja BAT-i rühmas. Ainult retsidiiviga mitteseotud suremuse andmete põhjal ei täheldatud koondjuhtudes erinevust ravirühmade vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ruksolitiniibi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta MF-i ja PV ravis. Ruksolitiniibi ohutust ja efektiivsust GvHD-ga lastel alates 2 aasta vanusest toetavad randomiseeritud III faasi uuringutest REACH2 ja REACH3 pärinevad andmed ning avatud üheharulisest II faasi uuringutest REACH4 ja REACH5 pärinevad andmed (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). Üheharuline uuringu disain ei eralda ruksolitiniibiga ravi panust üldisesse efektiivsusesse.

Äge siirik-peremehe-vastu haigus
REACH4 uuringus raviti ruksolitiniibi ja kortikosteroididega +/– CNI-ga 45 2. kuni 4. raskusastme ägeda GvHD-ga last, et hinnata ruksolitiniibi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat. Patsiendid registreeriti vanuse alusel 4 rühma (1. rühm [≥12…<18 aastat, N=18], 2. rühm [≥6…<12 aastat, N=12], 3. rühm [≥2…<6 aastat, N=15] ja 4. rühm [≥28 päeva…<2 aastat, N=0]). Kasutatud annused olid 10 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas 1. rühmas, 5 mg kaks korda ööpäevas 2. rühmas ja 4 mg/m^2 kaks korda ööpäevas 3. rühmas; patsiente raviti 24 nädalat või kuni ravi katkestamiseni. Ruksolitiniibi manustati alla 12-aastastele lastele kas 5 mg tableti või kapsli/suukaudse lahusena.

Uuringusse kaasati steroid-resistentse haigusega või varem ravi mittesaanud patsiendid. Patsiendid hinnati steroidide suhtes resistentseteks vastavalt tervishoiuasutuse kriteeriumitele või arsti otsusega, kui kriteeriume ei olnud kehtestatud ning neil ei olnud lubatud lisaks kortikosteroidravile saada rohkem kui ühte eelnevat süsteemset ravi ägeda GvHD tõttu. Patsiente peeti ravi varem mittesaanuteks, kui nad ei olnud eelnevalt saanud süsteemset ravi ägeda GvHD tõttu (välja arvatud maksimaalselt 72 tundi enne süsteemset ravi metüülprednisolooni või samaväärse ravimiga pärast

ägeda GvHD algust). Lisaks ruksolitiniibile raviti patsiente süsteemsete kortikosteroidide ja/või CNI-ga (tsüklosporiin või takroliimus) ning vastavalt kehtivatele juhenditele oli lubatud kasutada ka paikset kortikosteroidravi. REACH4 uuringus said 40 patsienti (88,9%) samaaegselt CNI-d. Lisaks võisid patsiendid toetava ravina saada standardse allogeense tüvirakkude siirdamise, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ravi ruksolitiniibiga katkestati, kui 28. päevaks ei ilmnenud ravivastust ägeda GvHD ravile.

Ruksolitiniibi annust lubati vähendada pärast 56. päeva visiiti.

Mees- ja naispatsiendid moodustasid vastavalt 62,2% (n=28) ja 37,8% (n=17) patsientidest. Kokku oli 27 patsiendil (60%) pahaloomuline kasvaja, kõige sagedamini leukeemia (26 patsienti, 57,8%). REACH4 uuringusse kaasatud 45 lapsest 13-l (28,9%) esines varem ravimata äge GvHD ja 32-l (71,1%) oli steroididele allumatu äge GvHD. Enne ravi alustamist oli 64,4% patsientidest 2. raskusastme, 26,7% patsientidest 3. raskusastme ja 8,9% patsientidest 4. raskusastme GvHD.

Üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) 28. päeval (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja) REACH4-s oli 84,4% (90% CI: 72,8…92,5) kõigist patsientidest, täielik ravivastus 48,9%-l patsientidest ja osaline ravivastus 35,6%-l patsientidest. Seoses ravieelse seisundiga oli ravivastuse määr 28. päeval steroid-resistentsusega patsientidel 90,6%.

Püsiva ravivastuse määr 56. päeval (peamine sekundaarne tulemusnäitaja), mõõdetuna patsientide osakaaluga, kes saavutasid täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse 28. päeval ja säilitasid täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse 56. päeval, oli 66,7% kõigist REACH4 uuringusse kaasatud patsientidest ja 68,8% steroid-resistentsetest patsientidest.

Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus
REACH5 uuringus raviti ruksolitiniibi ja kortikosteroididega +/– CNI-ga 45 mõõduka või raske kortikosteroid-resistentse, kroonilise GvHD-ga patsienti, et hinnata ruksolitiniibi ohutust, tõhusust ja farmakokineetikat. Patsiendid registreeriti vanuse alusel 4 rühma (1. rühm [≥12…<18 aastat, N=22], 2. rühm [≥6…<12 aastat, N=16], 3. rühm [≥2…<6 aastat, N=7] ja 4. rühm [≥28 päeva…<2 aastat, N=0]). Kasutatud annused olid 10 mg kaks korda ööpäevas 1. rühmas, 5 mg kaks korda ööpäevas 2. rühmas ja 4 mg/m^2 kaks korda ööpäevas 3. rühmas; patsiente raviti 39 ravitsüklit/156 nädalat või kuni ravi katkestamiseni. Ruksolitiniibi manustati alla 12-aastastele lastele kas 5 mg tableti või suukaudse lahusena.

Uuringusse kaasati steroid-resistentse haigusega või varem ravi mittesaanud patsiendid. Patsiendid hinnati steroidide suhtes resistentseteks vastavalt tervishoiuasutuse kriteeriumitele või arsti otsusega, kui kriteeriume ei olnud kehtestatud ning neil ei olnud lubatud lisaks kortikosteroidravile saada rohkem kui ühte süsteemset ravi kroonilise GvHD tõttu. Patsiente peeti ravi varem mittesaanuteks, kui nad ei olnud eelnevalt saanud süsteemset ravi kroonilise GvHD tõttu (välja arvatud maksimaalselt 72 tundi enne süsteemset ravi metüülprednisolooni või samaväärse ravimiga pärast kroonilise GvHD algust). Lisaks ruksolitiniibile raviti patsiente süsteemsete kortikosteroidide ja/või CNI-ga (tsüklosporiin või takroliimus) ning vastavalt kehtivatele juhenditele oli lubatud kasutada ka paikset kortikosteroidravi. REACH5 uuringus said 23 patsienti (51,1%) samaaegselt CNI-d. Lisaks võisid patsiendid toetava ravina saada standardse allogeense tüvirakkude siirdamise, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ravi ruksolitiniibiga katkestati, kui 169. päevaks ei ilmnenud ravivastust kroonilise GvHD ravile.

Ruksolitiniibi annust lubati vähendada pärast 169. päeva visiiti.

Mees- ja naispatsiendid moodustasid vastavalt 64,4% (n=29) ja 35,6% (n=16) patsientidest, kusjuures 30 patsiendil (66,7%) oli siirdamiseelses haiguse anamneesis pahaloomuline kasvaja, kõige sagedamini leukeemia (27 patsienti, 60%).

REACH5 uuringusse kaasatud 45 lapsest 17 (37,8%) olid varem ravimata kroonilise GvHD-ga patsiendid ja 28-l (62,2%) patsiendil oli steroididele allumatu krooniline GvHD. Haigus oli raske

62,2%-l patsientidest ja mõõdukas 37,8%-l patsientidest. 31 patsiendil (68,9%) oli haaratud nahk, 18 patsiendil (40%) suu ning 14 patsiendil (31,1%) kopsud.

Üldine ravivastus kõikidel REACH5 uuringu lastel 169. päeval (esmane tulemusnäitaja) oli 40% (90% CI: 27,7…53,3) ja steroid-resistentsetel patsientidel 39,3%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ruksolitiniib on biofarmatseutikumide klassifikatsioonisüsteemi (*Biopharmaceutical Classification System*, BCS) kohaselt 1. klassi ühend, millele on iseloomulik hea permeaablus ja lahustuvus ning ravimpreparaadi kiire dissolutsioon. Kliinilistes uuringutes imendus ruksolitiniib suukaudse manustamise järel kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabus ligikaudu 1 tund pärast manustamist. Massitasakaalu uuringu kohaselt on ruksolitiniibi suukaudne imendumine kas ruksolitiniibi või selle esmaspassaažil tekkinud metaboliitidena 95% või suurem. Ruksolitiniibi keskmine C_{max} ja plasma kontsentratsiooni kõveraalune pindala (AUC) suurenesid üksikannuste vahemikus 5…200 mg proportsionaalselt manustatud annusega. Ruksolitiniibi manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi ruksolitiniibi farmakokineetikas. Keskmine C_{max} vähenes manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga mõõdukalt (24%), samas kui keskmine AUC oli praktiliselt muutumatu (suurenes 4%).

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on MF-i ja PV patsientidel ligikaudu 75 liitrit, ägeda GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 67,5 liitrit ja kroonilise GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 60,9 liitrit. Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel ligikaudu 30 liitrit ja keha pindala (*body surface area*, BSA) alla 1 m^2. Kliiniliste plasmakontsentratsioonide juures on *in vitro* seondumine plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 97%. Rottidel läbi viidud kogukeha autoradiograafiline uuring näitas, et ruksolitiniib ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Ruksolitiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 poolt (>50%) ja vähemal määral CYP2C9 poolt. Inimese vereplasmas esineb ruksolitiniib peamiselt muutumatul kujul, moodustades veres tsirkuleerivatest ravimiga seotud ühenditest ligikaudu 60%. Vereplasmas on kaks olulist ja aktiivset metaboliiti, mis moodustavad toimeainega seotud AUC-st vastavalt 25% ja 11%. Nendel metaboliitidel on pool kuni üks viiendik ruksolitiniibi farmakoloogilisest aktiivsusest JAK suhtes. Kõigi aktiivsete metaboliitide summaarne farmakodünaamiline aktiivsus moodustab ruksolitiniibi üldisest farmakodünaamilisest toimest 18%. Kliiniliste plasmakontsentratsioonide juures ei inhibeeri ruksolitiniib *in vitro* uuringute põhjal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 ensüüme ning ei indutseeri CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 ensüüme. *In vitro* andmed näitavad, et ruksolitiniib võib inhibeerida P-gp ja BCRP.

Eritumine

Ruksolitiniib eritub peamiselt metaboolsel teel. Ruksolitiniibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 3 tundi. [^{14}C]-ga märgistatud ruksolitiniibi ühekordse suukaudse manustamise järel eritus tervetel vabatahtlikel suurem osa ravimist metaboolsel teel, kusjuures 74% radioaktiivsusest eritati uriini ja 22% väljaheitega. Muutumata kujul esialgne aine moodustas üldisest eritatud radioaktiivsusest vähem kui 1%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii ühekordse kui ka mitmekordse annustamisega uuringutes on näidatud plasmakontsentratsiooni proportsionaalset suurenemist manustatud annusega.

Patsientide erirühmad

Vanuselised, soolised ja rassilised erinevused
Uuringute põhjal ei täheldatud tervetel indiviididel ruksolitiniibi farmakokineetika osas olulisi soolisi ega rassilisi erinevusi.

Populatsiooni farmakokineetika
MF-iga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilises uuringus ei leitud, et ravimi suukaudse manustamise järgne kliirens on seotud patsientide vanuse või rassiga. MF-i patsientidel oli ennustatav kliirens suukaudse manustamise järel 17,7 l/h naistel ja 22,1 l/h meestel, kusjuures indiviidide vaheline varieeruvus oli 39%. PV patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilises uuringus oli kliirens 12,7 l/h, kusjuures indiviidide vaheline varieeruvus oli 42% ning suukaudse manustamise järgsel kliirensil puudus ilmne seos patsientide soo, vanuse või rassiga. Ägeda GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel oli kliirens 10,4 l/h ja kroonilise GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 7,8 l/h, kusjuures indiviididevaheline erinevus oli 49%. Ägeda või kroonilise GvHD-ga lastel, kelle keha pindala oli alla 1 m^2, oli kliirens 6,5 ja 7 l/h vahel. Suukaudse manustamise järgsel kliirensil puudus ilmne seos patsientide soo, vanuse või rassiga, vastavalt GvHD patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilisele uuringule. Ekspositsioon tõusis väikese BSA-ga GvHD-ga patsientidel, kasutades annust 10 mg kaks korda ööpäevas. Indiviididel BSA-ga 1 m^2, 1,25 m^2 ja 1,5 m^2 oli ennustatav keskmine ekspositsioon (kontsentratsioonikõvera alune pindala, *area under curve*, AUC) vastavalt 31%, 22% ja 12% suurem kui tüüpilisel täiskasvanul (1,79 m^2).

Lapsed
Ruksolitiniibi farmakokineetika MF-i ja PV-ga lastel <18 aasta ei ole tõestatud.

Sarnaselt GvHD-ga täiskasvanud patsientidele imendus ruksolitiniib GvHD-ga lastel kiiresti pärast suukaudset manustamist. Annustamine 5 mg kaks korda ööpäevas lastele vanuses 6...11 aastat tekitas ekspositsiooni, mis oli võrreldav ägeda ja kroonilise GvHD-ga noorukite ja täiskasvanud patsientide omaga, kes olid kasutanud annust 10 mg kaks korda ööpäevas, tõestades sellega võrreldavate ekspositsioonide kasutamisel põhineva ekstrapoleerimise rakendamise sobivust. Ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel vanuses 2...5 aastat saadi võrreldavate ekspositsioonide meetodi kasutamisel annuseks 8 mg/m^2 kaks korda ööpäevas.

Ruksolitiniibi ei ole hinnatud ägeda või kroonilise GvHD-ga alla 2-aastastel lastel, seetõttu on nende patsientide ekspositsiooni hindamiseks kasutatud täiskasvanud patsientide andmete põhjal modelleerimist, mis võtab arvesse nooremate patsientide vanusega seotud aspekte.

Tuginedes koondpopulatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ägeda või kroonilise GvHD-ga lastel, vähenes ruksolitiniibi kliirens koos keha pindala vähenemisega. Pärast keha pindala efekti korrigeerimist ei avaldanud teised demograafilised tegurid, nagu vanus, kehakaal ja kehamassi indeks, ruksolitiniibi ekspositsioonile kliinilist mõju.

Neerukahjustus
Neerufunktsiooni määramiseks kasutati MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) valemit ja uriini kreatiniini taset. Pärast ruksolitiniibi ühekordse 25 mg suukaudse annuse manustamist oli ruksolitiniibi plasma tase erineva raskusastmega neerukahjustusega indiviididel ja normaalse neerufunktsiooniga indiviididel sarnane. Siiski täheldati koos neerukahjustuse raskusastme suurenemisega tendentsi ruksolitiniibi metaboliitide vereplasma AUC väärtuste suurenemisele ning need olid kõige enam suurenenud raske neerukahjustusega indiviididel. On teadmata, kas metaboliitide suurenenud ekspositsioon mõjutab ohutust. Raske neerukahjustusega patsientidel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2). Annustamine ainult dialüüsipäevadel vähendab metaboliitide ekspositsiooni, kuid samuti ka farmakodünaamilist toimet, eriti dialüüsipäevade vahelisel perioodil.

Maksakahjustus
Pärast ruksolitiniibi ühekordse 25 mg suukaudse annuse manustamist erineva raskusastmega maksakahjustusega patsientidele oli ruksolitiniibi keskmine AUC kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega indiviididel normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes suurenenud vastavalt 87%, 28% ja 65%. Selget seost AUC ja maksakahjustuse raskusastme (Child-Pugh' skoori alusel) vahel ei täheldatud. Ruksolitiniibi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli maksakahjustusega patsientidel tervete kontrollrühma indiviididega võrreldes pikenenud (4,1…5 tundi *vs* 2,8 tundi). Maksakahjustusega MF-i ja PV patsientidel on soovitatav annust ligikaudu 50% võrra vähendada (vt lõik 4.2).

GvHD-ga mitteseotud maksakahjustusega GvHD patsientidel tuleb ruksolitiniibi algannust vähendada 50% võrra.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ruksolitiniibi on uuritud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktiivtoksilisuse uuringutes ja kartsinogeensusuuringus. Ruksolitiniibi farmakoloogilise toimega seotud sihtorganiteks korduva manustamise uuringutes olid luuüdi, perifeerne veri ja lümfoidkude. N_ täheldati immuunsupressiooniga seotud infektsioone. Koertel läbi viidud telemeetrilises uuringus täheldati vererõhu langust koos südametegevuse kiirenemisega ning rottidel läbi viidud hingamisfunktsiooni uuringus leiti südame minutimahu vähenemine. Kõrvaltoimeid täheldati koertel ja rottidel läbi viidud uuringutes annuste juures, mis ületasid (valkudega seondumata toimeaine C_{max} alusel) vastavalt 15,7 ja 10,4 korda plasmakontsentratsioone, mida inimestel täheldatakse maksimaalse soovitatava annuse 25 mg manustamisel kaks korda ööpäevas. Ruksolitiniibi neurofarmakoloogiliste toimete hindamisel ei ole vastavaid toimeid täheldatud.

Noortel rottidel läbiviidud uuringutes mõjutas ruksolitiniibi kasutamine kasvu ja luude mõõtmeid. Vähenenud luukasvu täheldati annustes ≥5 mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 7 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab vastsündinule), ja ≥15 mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 14 või 21 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab 1…3 aasta vanusele väikelapsele). Annustes ≥30 mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 7 päeva vanustel rottidel, täheldati murdude teket ja varast hukkumist. Valkudega seondumata toimeaine AUC näitas, et ravimi annusetase, mis ei andnud kõrvaltoimeid noortel rottidel, keda raviti alates 7. päevast pärast sündi, oli 0,3 korda väiksem täiskasvanud patsientide annusest 25 mg kaks korda ööpäevas, samas kui aeglustunud luukasv ja murrud esinesid vastavalt annustes, mis olid 1,5 ja 13 korda suuremad kui täiskasvanud patsientide annus 25 mg kaks korda ööpäevas. Toimed olid üldiselt seda tõsisemad, mida varem pärast sündi alustati ravimi manustamisega. Mõju luude arengule välja arvatud, olid teised ruksolitiniibi toimed noortel rottidel sarnased toimetele täiskasvanud rottidel. Noored rotid on ruksolitiniibi toksilisusele tundlikumad kui täiskasvanud rotid.

Ruksolitiniib vähendas loomuuringutes loodete kehakaalu ja suurendas implantatsioonijärgset hukkumist. Teratogeenset toimet ei nähtud rottidel ja küülikutel. Siiski olid ekspositsioonimäärad võrreldes kõrgeimate kliiniliste annustega madalad ja seetõttu on tulemused inimeste jaoks limiteeritud. Toimeid fertiilsusele ei ole täheldatud. Pre- ja postnataalse arengu uuringus pikendas ruksolitiniib veidi gestatsiooniperioodi ning vähendas implantatsioonikohtade ja sünnitatud järglaste arvu. Järglastel on leitud keskmise vahetu sünnijärgse kehakaalu vähenemine ja lühiaegne keskmise kehakaalu kasvu vähenemine. Lakteerivatel rottidel eritusid ruksolitiniib ja/või selle metaboliidid rinnapiima kontsentratsioonis, mis ületas kontsentratsiooni ema vereplasmas 13 korda. Ruksolitiniib ei olnud mutageenne ega klastogeenne. Ruksolitiniib ei olnud Tg.rasH2 transgeensete hiirte mudelis kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K30
Naatriumtärklisglükolaat
Hüdroksüpropüültselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/PVC-alumiiniumist blisterpakendid või perforeeritud üheannuselised blisterpakendid.

- Pakendi suurused: 14, 20, 56 või 196 tabletti või mitmikpakendid, mis sisaldavad 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti blisterpakendites.
- Pakendi suurused: 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 või 196 × 1 tabletti või mitmikpakendid, mis sisaldavad 168 × 1 (3 karpi, mis sisaldavad 56 × 1) tabletti perforeeritud üheannuselistes blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused või tüübid ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
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 tabletid
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 tabletid
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 tabletid
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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
https://www.ema.europa.eu

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi esimese perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

14 tabletti
20 tabletti
56 tabletti
196 tabletti
14 × 1 tabletti
20 × 1 tabletti
56 × 1 tabletti
196 × 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Mitmikpakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.
Mitmikpakend: 168 × 1 (3 karpi, mis sisaldavad 56 × 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

56 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.
56 × 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/007 56 tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

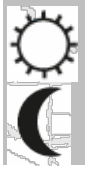
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

14 tabletti
20 tabletti
56 tabletti
196 tabletti
14 × 1 tabletti
20 × 1 tabletti
56 × 1 tabletti
196 × 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Mitmikipakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.
Mitmikpakend: 168 × 1 (3 karpi, mis sisaldavad 56 × 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

56 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.
56 × 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/017 56 tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P





VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

14 tabletti
20 tabletti
56 tabletti
196 tabletti
14 × 1 tabletti
20 × 1 tabletti
56 × 1 tabletti
196 × 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Mitmikpakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.
Mitmikpakend: 168 × 1 (3 karpi, mis sisaldavad 56 × 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

56 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.
56 × 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/027 56 tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

14 tabletti
20 tabletti
56 tabletti
196 tabletti
14 × 1 tabletti
20 × 1 tabletti
56 × 1 tabletti
196 × 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Mitmikpakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.
Mitmikpakend: 168 × 1 (3 karpi, mis sisaldavad 56 × 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiniibi (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

56 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.
56 × 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei ole eraldi müüdav.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2076/037 56 tabletti (mitmikpakend)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tabletti (mitmikpakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P



B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid
ruksolitiniib (*ruxolitinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selles pakendi infolehes sisalduv teave on mõeldud teile või teie lapsele, kuid pakendi infolehe tekstis kasutatakse vaid pöördumist „teie“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ruxolitinib Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ruxolitinib Zentiva võtmist
3. Kuidas Ruxolitinib Zentivat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ruxolitinib Zentivat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ruxolitinib Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Ruxolitinib Zentiva sisaldab toimeainena ruksolitiniibi.

Ruxolitinib Zentivat kasutatakse põrna suurenemise või müelofibroosiga seotud sümptomitega täiskasvanud patsientide raviks. Müelofibroos on harvaesinev verevähi vorm.

Ruxolitinib Zentivat kasutatakse ka *polycytaemia vera* raviks täiskasvanud patsientidel, kes on resistentsed hüdroksüuureale või ei talu seda.

Ruxolitinib Zentivat kasutatakse ka:
- ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse (*graft-versus-host disease*, GvHD) raviks lastel alates 28 päeva vanusest ning täiskasvanutel.
- kroonilise GvHD raviks lastel alates 6 kuu vanusest ja täiskasvanutel.

Esineb kaks GvHD vormi: varane, ägedaks GvHD-ks nimetatud vorm, mis tavaliselt kujuneb välja vahetult peale siirdamist ning võib mõjutada nahka, maksa ja seedekulglat ning krooniliseks GvHD-ks nimetatud vorm, mis kujuneb välja hiljem, tavaliselt nädalad kuni kuud pärast siirdamist. Krooniline GvHD võib mõjutada peaaegu iga elundit.

Kuidas Ruxolitinib Zentiva toimib
Müelofibroosi üheks iseloomulikuks tunnuseks on põrna suurenemine. Müelofibroos kujutab endast luuüdi häiret, mille korral luuüdi asendab armkoega. Sellisel juhul ei ole luuüdi enam võimeline tootma piisavas koguses normaalseid vererakke, mis toobki endaga kaasa põrna olulise suurenemise. Teatud

ensüümide (neid nimetatakse Januse kinaasideks) toime blokeerimise teel vähendab Ruxolitinib Zentiva müelofibroosiga patsientidel põrna mõõtmeid ning leevendab müelofibroosiga patsientidel haiguse sümptomeid, nagu palavik, öine higistamine, luuvalu ja kehakaalu langus. Ruxolitinib Zentiva võib aidata vähendada ka müelofibroosi tõsiste vere või veresoontega seotud tüsistuste tekkeriski.

Polycytaemia vera on luuüdi haigus, mille korral toodab luuüdi liiga palju vere punaliblesid. Vere punaliblede arvu suurenemise tagajärjel muutub veri paksemaks. Blokeerides selektiivselt Januse kinaasi nimelisi ensüüme (JAK1 ja JAK2), võib Ruxolitinib Zentiva *polycytaemia vera* patsientidel sümptomeid leevendada, vähendada põrna mahtu ja vere punaliblede tootmist ning seega potentsiaalselt vähendada tõsiste vere ja veresoontega seotud tüsistuste riski.

Siirik-peremehe-vastu haigus on tüsistus, mis tekib pärast siirdamist, kui kindlat tüüpi rakud (T-rakud) doonori siirikelundis (nt luuüdi) ei tunne ära peremeesorganismi rakke/elundeid ja ründavad neid. Blokeerides selektiivselt Januse kinaasi nimelisi ensüüme (JAK1 ja JAK2), vähendab Ruxolitinib Zentiva siirik-peremehe-vastu haiguse ägeda ja kroonilise vormi nähte ja sümptomeid, mis viib haiguse paranemiseni ja siirdatud rakkude ellujäämiseni.

Kui teil on küsimusi Ruxolitinib Zentiva ja selle toimemehhanismi kohta või tunnete huvi, miks see on teile välja kirjutatud, siis küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Ruxolitinib Zentiva võtmist

Järgige alati täpselt oma arsti juhiseid. Need juhised võivad erineda antud infolehes toodud üldistest juhistest.

Ruxolitinib Zentivat ei tohi võtta
- kui olete ruksolitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase või imetate last (vt lõik 2 „Rasedus, imetamine ja kontratseptsioon“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ruxolitinib Zentiva võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:
- teil on mõni infektsioon. Enne ravi Ruxolitinib Zentivaga võib olla vajalik infektsiooni ravi.
- olete põdenud tuberkuloosi või olete kokku puutunud kellegagi, kes põeb tuberkuloosi. Teie arst võib läbi viia uuringud, et kindlaks teha, kas te põete tuberkuloosi või mis tahes muud infektsiooni.
- olete põdenud B-hepatiiti.
- teil on neeruprobleemid või teil on või on kunagi olnud maksaprobleeme, sellisel juhul võib teie arst soovida määrata teistsuguse Ruxolitinib Zentiva annuse.
- teil on kunagi olnud vähk, eriti nahavähk.
- teil on kunagi olnud südameprobleeme.
- te olete 65-aastane või vanem. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem risk südameprobleemide, sealhulgas südameataki ja teatud tüüpi vähkkasvaja tekkeks.
- te olete suitsetaja või olete varasemalt suitsetanud.

Rääkige oma arsti või apteekriga ravi ajal Ruxolitinib Zentivaga, kui:
- teil tekivad palavik, külmavärinad või teised infektsiooni sümptomid.
- teil esineb krooniline köha, veresegune röga, palavik, öine higistamine ja kaalulangus (need võivad olla tuberkuloosi tunnused).
- teil tekivad või kui keegi teie lähedane märkab teil mis tahes järgmisi sümptomeid: segasusseisund või raskused mõtlemisel, tasakaaluhäired või raskused kõndimisel, kohmakus, raskused rääkimisel, jõu vähenemine või nõrkus ühel kehapoolel, ähmane nägemine ja/või nägemiskadu. Need võivad

olla tõsise ajuinfektsiooni nähud ja teie arst võib teile määrata täiendavad uuringud ja jälgimisperioodi.
- teil tekib valulik nahalööve koos villidega (need on vöötohatise sümptomid).
- te märkate nahamuutusi. Vajalik võib olla edasine jälgimine, sest teatatud on teatud tüüpi nahavähkidest (mittemelanoomne nahavähk).
- teil tekib ootamatu õhupuudus või hingamisraskus, rindkerevalu või valu selja ülaosas, käte või jalgade turse, valu või tundlikkus jalgades, punetus või värvimuutus jalgades või kätes, sest need võivad olla veenitrombide tunnused.

Lapsed ja noorukid
See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, kes põevad haigust müelofibroos või *polycytaemia vera*, sest selles vanuserühmas ei ole ravimit uuritud.

Siirik-peremehe-vastu haiguse raviks võib ruksolitiniibi kasutada lastel alates 28 päeva vanusest. Patsiendid, kes ei suuda tablette tervelt alla neelata, peavad kasutama muud, nende vanusele sobivat ravimvormi. Teised ruksolitiniibi sisaldavad ravimid võivad olla saadaval suukaudse lahusena.

Muud ravimid ja Ruxolitinib Zentiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Ruxolitinib Zentiva võtmise ajal ei tohi te alustada mitte ühegi uue ravimi kasutamist enne, kui te olete selles suhtes nõu pidanud arstiga, kes teile Ruxolitinib Zentiva määras. See kehtib nii retseptiravimite, käsimüügiravimite, taimsete ravimite kui ka alternatiivmeditsiinis kasutatavate ravimite kohta.

On eriti oluline, et te mainiksite ravimeid, mis sisaldavad allpool toodud toimeaineid, sest sellisel juhul võib teie arstil olla vajalik muuta Ruxolitinib Zentiva annust:
- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid:
    - seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid (näiteks ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, flukonasool ja vorikonasool).
    - antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks (nagu näiteks klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin ja erütromütsiin).
    - viirusinfektsioonide raviks kasutatavad ravimid, sealhulgas HIV-infektsiooni/aidsi ravimid (näiteks amprenaviir, atasanaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir).
    - C-hepatiidi raviks kasutatavad ravimid (botsepreviir, telapreviir).
- depressiooni raviks kasutatav ravim (nefasodoon).
- kõrgvererõhu (hüpertensioon) ja surve-, pigistus- ja valutunde rinnas (krooniline stenokardia) raviks kasutatavad ravimid (mibefradiil või diltiaseem).
- kõrvetiste korral kasutatav ravim (tsimetidiin).
- südamehaiguste raviks kasutatav ravim (avasimiib).
- ravimid, mida kasutatakse krampide või hoogude ärahoidmiseks (fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal ja teised epilepsiaravimid).
- tuberkuloosi raviks kasutatavad ravimid (rifabutiin või rifampitsiin).
- depressiooni raviks kasutatav taimne ravim (naistepuna (*Hypericum perforatum*)).

Rääkige oma arstiga, kui te pole kindel, kas ülaltoodu kehtib teie kohta.

Rasedus, imetamine ja kontratseptsioon

Rasedus
- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Ärge võtke Ruxolitinib Zentivat raseduse ajal (vt lõik 2 „Ruxolitinib Zentivat ei tohi võtta“).

Imetamine
- Ärge imetage last Ruxolitinib Zentiva võtmise ajal (vt lõik 2 „Ruxolitinib Zentivat ei tohi võtta“). Küsige oma arstilt nõu.

Kontratseptsioon
- Ruxolitinib Zentiva võtmine ei ole soovitatav rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamist, mis aitavad teil vältida rasestumist ravi ajal Ruxolitinib Zentivaga.
- Kui te rasestute ravi ajal Ruxolitinib Zentivaga, rääkige sellest oma arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui teil tekib pärast Ruxolitinib Zentiva võtmist pearinglus, siis ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Ruxolitinib Zentiva sisaldab laktoosi ja naatriumi
Ruxolitinib Zentiva sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ruxolitinib Zentivat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist Ruxolitinib Zentivaga ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüsid, et leida parim annus, näha, kuidas te ravile reageerite ning kas Ruxolitinib Zentival on soovimatu toime. Sellisel juhul võib arst muuta teie annust või ravi katkestada. Enne ravi alustamist ja ravi ajal Ruxolitinib Zentivaga kontrollib teie arst hoolikalt, kas teil on infektsioonile viitavaid nähte või sümptomeid.

Müelofibroos
- Täiskasvanud: Müelofibroosi korral on soovitatav algannus 5 mg kuni 20 mg kaks korda ööpäevas. Maksimaalne annus täiskasvanutel on 25 mg kaks korda ööpäevas.

Polycytaemia vera
- Täiskasvanud: *Polycytaemia vera* korral on soovitatav algannus 10 mg kaks korda ööpäevas. Maksimaalne annus täiskasvanutel on 25 mg kaks korda ööpäevas.

Äge ja krooniline siirik-peremehe-vastu haigus
- lapsed vanuses 6 aastat kuni 12 aastat: soovitatav algannus on 5 mg kaks korda ööpäevas.
- lapsed alates 12 aasta vanusest ja täiskasvanud: soovitatav algannus on 10 mg kaks korda ööpäevas.

Teised ruksolitiniibi sisaldavad ravimid võivad olla saadaval suukaudse lahuse kujul alla 6-aastastele lastele ja patsientidele, kellel on raskusi terve tableti neelamisega.

Võtke Ruxolitinib Zentivat iga päev ühel ja samal ajal koos toiduga või ilma.

Arst ütleb teile alati täpselt, mitu Ruxolitinib Zentiva tabletti te peate võtma.

Jätkake Ruxolitinib Zentiva võtmist nii kaua, kui arst on teile öelnud.

Kui te võtate Ruxolitinib Zentivat rohkem, kui ette nähtud
Kui te olete kogemata võtnud rohkem Ruxolitinib Zentivat, kui arst on määranud, siis võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Ruxolitinib Zentivat võtta
Kui te unustasite Ruxolitinib Zentivat võtta, siis võtke lihtsalt ettenähtud ajal järgmine annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik Ruxolitinib Zentiva kõrvaltoimetest on oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ning mööduvad tavaliselt pärast mõnepäevast või mõnenädalast ravi.

Müelofibroos ja *polycytaemia vera*

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Pöörduge enne järgmise korralise annuse võtmist kohe arsti poole, kui kogete järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- mao- või soolte verejooksu nähud, näiteks must või vereplekkidega roe või vere oksendamine
- teadmata põhjusega verevalumid ja/või veritsus, ebatavaline väsimus, hingamisraskused liikumise või puhkamise ajal, ebatavaliselt kahvatu nahk või sagedased infektsioonid - verehäirete võimalikud nähud
- valulik nahalööve koos villidega - vöötohatise (herpes zoster) võimalikud nähud;
- palavik, külmavärinad või teised infektsioonide sümptomid
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia) või vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia)

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- ajuverejooksu nähud, näiteks äkiline teadvuse muutus, püsiv peavalu, tuimus, surisemine, nõrkus või halvatus

Teised kõrvaltoimed
Teised kõrvaltoimed hõlmavad allolevat loetelu. Kui teil tekivad need kõrvaltoimed, rääkige oma arsti või apteekriga.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- vere kolesteroolisisalduse või rasvade sisalduse suurenemine (hüpertriglütserideemia)
- maksafunktsiooni testide normist kõrvalekalded
- pearinglus
- peavalu
- kuseteede infektsioonid
- kehakaalu suurenemine
- palavik, köha, raskendatud või valulik hingamine, vilistav hingamine, valu rinnus hingamisel - võimalikud pneumoonia sümptomid

- kõrge vererõhk (hüpertensioon), mis võib samuti põhjustada pearinglust ja peavalusid;
- kõhukinnisus
- vere lipaasi aktiivsuse suurenemine

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- kõigi kolme vererakutüübi sisalduse vähenemine: punalibled, valgelibled ja vereliistakud (pantsütopeenia)
- sagedased kõhugaasid (kõhupuhitus)

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):
- tuberkuloos
- B-viirushepatiidi taasteke (mis võib põhjustada naha või silmade kollaseks minemist, uriini tumepruuniks värvumist, valu kõhu paremas küljes, palavikku ja iiveldust või oksendamist)

Siirik-peremehe-vastu haigus

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Pöörduge enne järgmise korralise annuse võtmist kohe arsti poole, kui kogete järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- infektsiooninähud, millega kaasneb palavik:
- lihasvalu, naha punetus ja/või raskendatud hingamine (tsütomegaloviirus-infektsioon);
- valulik urineerimine (kuseteede infektsioon)
- südametegevuse kiirenemine, segasusseisund ja kiire hingamine (sepsis, mis on seisund, mida seostatakse infektsiooni ja laialdase põletikuga)
- sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad, valulik kurk või suuhaavandid
- spontaansed veritsused või verevalumid - võimalikud trombotsütopeenia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vereliistakute sisaldusest

Teised kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- peavalu
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- vereanalüüsides normist kõrvalekalded, mis võivad olla:
    - lipaasi- ja/või amülaasisisalduse suurenemine
    - kolesteroolisisalduse suurenemine
    - maksafunktsioonide normist kõrvalekalded
    - lihasest pärineva ensüümi aktiivsuse suurenemine veres (vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine)
    - vere kreatiniinisisalduse suurenemine, mis on ensüüm, mis võib viidata, et teie neerud ei tööta korralikult
    - kõigi kolme vererakutüübi sisalduse vähenemine – punalibled, valgelibled ja vereliistakud (pantsütopeenia)
- iiveldustunne (iiveldus)
- väsimus, kurnatus, kahvatu nahk – võimalikud aneemia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vere punaliblede sisaldusest

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- palavik, lihasvalu, valulik urineerimine või urineerimisraskused, ähmane nägemine, köha, külmetushaigus või raskendatud hingamine - võimalikud BK viiruse infektsiooni sümptomid

- kehakaalu suurenemine
- kõhukinnisus

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ruxolitinib Zentivat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast „EXP“.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ruxolitinib Zentiva sisaldab
Ruxolitinib Zentiva toimeaine on ruksolitiniib.
- Üks Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi.
- Üks Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablett sisaldab 10 mg ruksolitiniibi.
- Üks Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablett sisaldab 15 mg ruksolitiniibi.
- Üks Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablett sisaldab 20 mg ruksolitiniibi.

Teised koostisosad on: laktoosmonohüdraat; mikrokristalliline tselluloos; povidoon K30; naatriumtärklisglükolaat; hüdroksüpropüültselluloos; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat.

Kuidas Ruxolitinib Zentiva välja näeb ja pakendi sisu
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletid on valged kuni valkjad ümmargused tabletid, mille ühele küljele on pressitud „5“ ja teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletid on valged kuni valkjad ümmargused tabletid, mille ühele küljele on pressitud „10“ ja teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletid on valged kuni valkjad piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud „15“ ja teine külg on sile. Tableti laius on ligikaudu 7 mm ja pikkus ligikaudu 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletid on valged kuni valkjad piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud „20“ ja teine külg on sile. Tableti laius on ligikaudu 7,4 mm ja pikkus ligikaudu 16,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva tabletid on saadaval PVC/PCTFE/PVC-alumiiniumist blisterpakendites või perforeeritud üheannuselistes blisterpakendites.
- Pakendi suurused: 14, 20, 56 või 196 tabletti või mitmikpakendid, mis sisaldavad 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti blisterpakendites.
- Pakendi suurused: 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 või 196 × 1 tabletti või mitmikpakendid, mis sisaldavad 168 × 1 (3 karpi, mis sisaldavad 56 × 1) tabletti perforeeritud üheannuselistes blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused või tüübid ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu