PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 5 mg ruksolitiniba (ruxolitinib) (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 67,87 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg ruksolitiniba (ruxolitinib) (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 135,74 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
Jedna tableta sadrži 15 mg ruksolitiniba (ruxolitinib) (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 203,62 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete
Jedna tableta sadrži 20 mg ruksolitiniba (ruxolitinib) (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 271,49 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
Okrugle, bijele do gotovo bijele tablete promjera približno 7,5 mm, s oznakom „5” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
Okrugle, bijele do gotovo bijele tablete promjera približno 9,3 mm, s oznakom „10” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
Duguljaste, bijele do gotovo bijele tablete veličine približno 15,2 × 7 mm, s oznakom „15” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete
Duguljaste, bijele do gotovo bijele tablete veličine približno 16,5 × 7,4 mm, s oznakom „20” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mijelofibroza (MF)
Ruxolitinib Zentiva je indiciran za liječenje splenomegalije povezane s bolesti ili simptoma u odraslih bolesnika s primarnom mijelofibrozom (koja se naziva i kroničnom idiopatskom mijelofibrozom), mijelofibrozom nakon policitemije vere ili mijelofibrozom nakon esencijalne trombocitemije.

Policitemija vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s policitemijom verom koji su otporni na ili ne podnose hidroksiureju.

Bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD)

Akutni GvHD
Ruxolitinib Zentiva je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana i starijih s akutnom bolešću presatka protiv primatelja koji imaju neadekvatan odgovor na kortikosteroide ili druge sistemske terapije (vidjeti dio 5.1).

Kronični GvHD
Ruxolitinib Zentiva je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s kroničnom bolešću presatka protiv primatelja koji imaju neadekvatan odgovor na kortikosteroide ili druge sistemske terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ruxolitinib Zentiva smije započeti samo liječnik koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Prije početka liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva mora se napraviti kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu krvnu sliku leukocita.

Kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku leukocita, treba pratiti svaka 2 do 4 tjedna dok se doze lijeka Ruxolitinib Zentiva ne stabiliziraju, a nakon toga kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Početna doza
Mijelofibroza (MF)
Preporučena početna doza lijeka Ruxolitinib Zentiva za MF temelji se na broju trombocita (vidjeti Tablicu 1):

Tablica 1 Početne doze kod mijelofibroze

Broj trombocita	**Početna doza**
Više od 200 000/mm^3	20 mg dvaput na dan
100 000 do 200 000/mm^3	15 mg dvaput na dan
75 000 do manje od 100 000/mm^3	10 mg dvaput na dan
50 000 do manje od 75 000/mm^3	5 mg dvaput na dan

Policitemija vera (PV)
Preporučena početna doza lijeka Ruxolitinib Zentiva za PV je 10 mg dvaput na dan.

Bolest presatka protiv primatelja (GvHD)
Preporučena početna doza lijeka Ruxolitinib Zentiva za akutni i kronični GvHD temelji se na dobi (vidjeti Tablice 2 i 3):

Tablica 2 Početne doze kod akutne bolesti presatka protiv primatelja

Dobna skupina	**Početna doza**
12 godina i stariji	10 mg dvaput na dan
6 godina do ispod 12 godina	5 mg dvaput na dan
28 dana do ispod 6 godina	8 mg/m^2 dvaput na dan

Tablica 3 Početne doze kod kronične bolesti presatka protiv primatelja

Dobna skupina	**Početna doza**
12 godina i stariji	10 mg dvaput na dan
6 godina do ispod 12 godina	5 mg dvaput na dan
6 mjeseci do ispod 6 godina	8 mg/m^2 dvaput na dan

Ove se početne doze za GvHD mogu primjenjivati koristeći ili tablete za bolesnike koji mogu gutati cijele tablete ili oralnu otopinu.

Ruxolitinib Zentiva tablete nisu prikladne za bolesnike koji ne mogu progutati tablete cijele te za djecu mlađu od 6 godina. Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete cijele mogu biti dostupni drugi farmaceutski oblici pod različitim zaštićenim nazivima. Upute o početnoj dozi vidjeti u informacijama o lijeku za odgovarajući farmaceutski oblik.

Ruxolitinib Zentiva se može uvesti kao dodatna terapija uz kortikosteroide i/ili inhibitore kalcineurina (engl. *calcineurin inhibitors*, CNI).

Prilagodbe doze
Doze se mogu titrirati na temelju djelotvornosti i sigurnosti primjene.

Mijelofibroza (MF) i policitemija vera (PV)
Ako se djelotvornost smatra nedostatnom, a krvna slika je primjerena, doze se mogu povećavati za najviše 5 mg dvaput na dan, do najveće doze od 25 mg dvaput na dan.

Početna doza ne smije se povećavati unutar prva četiri tjedna liječenja, a nakon toga ne češće od svaka 2 tjedna.

Liječenje treba prekinuti ako je broj trombocita manji od 50 000/mm^3 ili ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500/mm^3. Kod PV-a, liječenje također treba prekinuti kada je razina hemoglobina ispod 8 g/dl. Nakon povratka krvne slike na vrijednosti iznad tih razina, može se ponovno započeti s primjenom doze od 5 mg dvaput na dan te ju postupno povećavati na temelju pažljivog praćenja kompletne krvne slike, što uključuje i diferencijalnu krvnu sliku leukocita.

Treba razmotriti smanjivanje doze ako se razina trombocita snizi tijekom liječenja kako je navedeno u Tablici 4, kako bi se izbjegao prekid primjene zbog trombocitopenije.

Tablica 4 Preporuka doziranja za bolesnike s MF-om koji imaju trombocitopeniju

	Doza u vrijeme pada broja trombocita				
	25 mg dvaput na dan	20 mg dvaput na dan	15 mg dvaput na dan	10 mg dvaput na dan	5 mg dvaput na dan
Broj trombocita	**Nova doza**				
100 000 do < 125 000/mm^3	20 mg dvaput na dan	15 mg dvaput na dan	Nema promjene	Nema promjene	Nema promjene
75 000 do < 100 000/mm^3	10 mg dvaput na dan	10 mg dvaput na dan	10 mg dvaput na dan	Nema promjene	Nema promjene
50 000 do < 75 000/mm^3	5 mg dvaput na dan	5 mg dvaput na dan	5 mg dvaput na dan	5 mg dvaput na dan	Nema promjene
Manje od 50 000/mm^3	Prekid primjene	Prekid primjene	Prekid primjene	Prekid primjene	Prekid primjene

Kod PV-a, smanjivanje doze treba razmotriti i ako se razina hemoglobina smanji ispod 12 g/dl te se preporučuje ako se smanji ispod 10 g/dl.

Bolest presatka protiv primatelja
Smanjenja doze i privremeni prekidi liječenja mogli bi biti potrebni u bolesnika s GvHD-om koji imaju trombocitopeniju, neutropeniju ili povećani ukupni bilirubin nakon standardne suportivne terapije uključujući čimbenike rasta, antiinfektivne terapije i transfuzije. Preporučuje se smanjenje doze za jednu razinu (s 10 mg dvaput na dan na 5 mg dvaput na dan ili s 5 mg dvaput na dan na 5 mg jedanput na dan). U bolesnika koji ne podnose Ruxolitinib Zentiva u dozi od 5 mg jedanput na dan, liječenje treba prekinuti. Detaljne preporuke za doziranje navedene su u Tablici 5.

Tablica 5 Preporuke za doziranje tijekom terapije ruksolitinibom u bolesnika s GvHD-om koji imaju trombocitopeniju, neutropeniju ili povećani ukupni bilirubin

Laboratorijski parametar	**Preporuka za doziranje**
Broj trombocita < 20 000/mm^3	Smanjiti dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva za jednu razinu. Ako je broj trombocita ≥ 20 000/mm^3 unutar sedam dana, doza se može povećati na početnu razinu doze, u suprotnom održavati smanjenu dozu.
Broj trombocita < 15 000/mm^3	Prekinuti primjenu lijeka Ruxolitinib Zentiva dok broj trombocita ne bude ≥ 20 000/mm^3, zatim nastaviti s dozom nižom za jednu razinu.
Apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 500/mm^3 do < 750/mm^3	Smanjiti dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva za jednu razinu. Nastaviti s početnom razinom doze ako je ABN > 1000/mm^3.
Apsolutni broj neutrofila < 500/mm^3	Prekinuti primjenu lijeka Ruxolitinib Zentiva dok ABN ne bude > 500/mm^3, zatim nastaviti s dozom nižom za jednu razinu. Ako je ABN > 1000/mm^3, doziranje se može nastaviti s početnom razinom doze.
Povećanje ukupnog bilirubina koje nije uzrokovano GvHD-om (bez zahvaćenosti jetre GvHD-om)	> 3,0 do 5,0 × gornje granice normale (GGN): nastaviti primjenu lijeka Ruxolitinib Zentiva u dozi nižoj za jednu razinu do ≤ 3,0 × GGN.
	> 5,0 do 10,0 × GGN: prekinuti primjenu lijeka Ruxolitinib Zentiva do 14 dana dok ukupni bilirubin ne bude ≤ 3,0 × GGN. Ako je ukupni bilirubin ≤ 3,0 × GGN, doziranje se može nastaviti trenutnom dozom. Ako nije ≤ 3,0 × GGN nakon 14 dana, nastaviti u dozi nižoj za jednu razinu.
	> 10,0 × GGN: prekinuti primjenu lijeka Ruxolitinib Zentiva dok ukupni bilirubin ne bude ≤ 3,0 × GGN, zatim nastaviti u dozi nižoj za jednu razinu.
Povećanje ukupnog bilirubina uzrokovano GvHD-om (jetra zahvaćena GvHD-om)	> 3,0 × GGN: nastaviti primjenu lijeka Ruxolitinib Zentiva u dozi nižoj za jednu razinu dok ukupni bilirubin ne bude ≤ 3,0 × GGN.

Prilagodba doze kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4 ili dvostrukih inhibitora CYP2C9 i CYP3A4
Kada se ruksolitinib primjenjuje sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili dvostrukim inhibitorima enzima CYP2C9 i CYP3A4 (npr. flukonazolom), jediničnu dozu ruksolitiniba treba smanjiti za otprilike 50 % te je primjenjivati dvaput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Treba izbjegavati istodobnu primjenu ruksolitiniba s dozama flukonazola većim od 200 mg dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) preporučenu početnu dozu temeljenu na broju trombocita za bolesnike s MF-om, PV-om i GvHD-om treba smanjiti za otprilike 50 % te je primjenjivati dvaput na dan. U bolesnika tijekom liječenja ruksolitinibom treba pažljivo motriti sigurnost i djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Postoje ograničeni podaci za određivanje najbolje doze u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) koji su na hemodijalizi. Farmakokinetičke/farmakodinamičke simulacije temeljene na dostupnim podacima za ovu populaciju upućuju na to da je početna doza za bolesnike s MF-om i ESRD-om koji su na hemodijalizi jednokratna doza od 15 do 20 mg ili dvije doze od 10 mg dane u razmaku od 12 sati, koja se treba primijeniti nakon hemodijalize i to samo na dan hemodijalize. Jednokratna doza od 15 mg se preporučuje za bolesnike s MF-om s brojem trombocita između 100 000/mm^3 i 200 000/mm^3.

Jednokratna doza od 20 mg ili dvije doze od 10 mg dane u razmaku od 12 sati se preporučuju za bolesnike s MF-om s brojem trombocita > 200 000/mm^3. Naknadne doze (jednokratna primjena ili dvije doze od 10 mg dane u razmaku od 12 sati) treba primjenjivati samo u dane hemodijalize i to nakon svakog postupka dijalize.

Preporučena početna doza za bolesnike s PV-om i ESRD-om koji su na hemodijalizi je jednokratna doza od 10 mg ili dvije doze od 5 mg dane u razmaku od 12 sati, koje treba primijeniti nakon dijalize i to samo na dan hemodijalize. Te preporuke doze se temelje na simulaciji i nakon bilo koje prilagodbe doze u ESRD-u treba uslijediti pažljivo praćenje sigurnosti i djelotvornosti u svakog bolesnika pojedinačno. Nema dostupnih podataka o dozama u bolesnika koji se podvrgavaju peritonejskoj dijalizi ili kontinuiranoj veno-venskoj hemofiltraciji (vidjeti dio 5.2).

Nema podataka za bolesnike s GvHD-om koji imaju ESRD.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s MF-om s bilo kakvim oštećenjem funkcije jetre preporučenu početnu dozu temeljenu na broju trombocita treba smanjiti za otprilike 50 % te primjenjivati dvaput na dan. Naknadne doze treba prilagoditi na temelju pažljivog praćenja sigurnosti i djelotvornosti. Preporučena početna doza je 5 mg dvaput na dan za bolesnike s PV-om. Doza ruksolitiniba može se titrirati da bi se smanjio rizik od citopenije (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre koje nije povezano s GvHD-om, početnu dozu ruksolitiniba potrebno je smanjiti za 50 % (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika kojima je jetra zahvaćena GvHD-om te imaju povećanje ukupnog bilirubina na > 3 × GGN, potrebno je učestalije pratiti krvnu sliku zbog toksičnosti te je preporučeno smanjenje doze za jednu razinu doze.

Starije osobe (≥ 65 godina)
Ne preporučuje se dodatna prilagodba doze u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost ruksolitiniba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina koji imaju MF i PV nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Prekid liječenja
Liječenje MF-a i PV-a se može nastaviti dokle god je procjena omjera koristi i rizika pozitivna. Međutim, liječenje treba prekinuti nakon 6 mjeseci ako nije došlo do smanjenja veličine slezene ili poboljšanja simptoma od početka liječenja.

Preporučuje se da se u bolesnika u kojih je vidljiv određeni stupanj kliničkog poboljšanja, terapija ruksolitinibom prekine ako perzistira povećanje u duljini slezene od 40 % u usporedbi s početnom duljinom (otprilike ekvivalentno povećanju volumena slezene od 25 %) i ako više nemaju opipljivih poboljšanja simptoma povezanih s bolešću.

Kod GvHD-a se može razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Ruxolitinib Zentiva u bolesnika s odgovorom te nakon obustave primjene kortikosteroida. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva za 50 % svaka dva mjeseca. Ako se ponovo pojave znakovi ili simptomi GvHD-a tijekom ili nakon postupnog smanjenja doze lijeka Ruxolitinib Zentiva, potrebno je razmotriti ponovno postupno povećanje doze.

Način primjene
Ruxolitinib Zentiva se uzima peroralno, uz obrok ili bez obroka.

Ako propusti dozu, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu već treba uzeti sljedeću uobičajenu propisanu dozu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Trudnoća i dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

Liječenje ruksolitinibom može uzrokovati hematološke nuspojave na lijek, koje uključuju trombocitopeniju, anemiju i neutropeniju. Prije početka liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva mora se napraviti kompletna krvna slika, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku leukocita. Liječenje treba prekinuti u bolesnika s MF-om s brojem trombocita manjim od 50 000/mm^3 ili apsolutnim brojem neutrofila manjim od 500/mm^3 (vidjeti dio 4.2).

Primijećeno je da u bolesnika s MF-om s niskim razinama trombocita (< 200 000/mm^3) na početku liječenja postoji veća vjerojatnost da će razviti trombocitopeniju tijekom liječenja.

Trombocitopenija je općenito reverzibilna i obično se kontrolira smanjenjem doze ili privremenim prekidom primjene ruksolitiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Međutim, mogle bi biti potrebne transfuzije trombocita ako je to klinički indicirano.

Bolesnici u kojih se razvije anemija možda će trebati transfuzije krvi. Možda će biti potrebno razmotriti i prilagodbe doze ili prekid primjene u bolesnika u kojih se razvije anemija.

U bolesnika s razinom hemoglobina ispod 10,0 g/dl na početku liječenja veći je rizik od pada razine hemoglobina ispod 8,0 g/dl tijekom liječenja u usporedbi s bolesnicima s višom početnom razinom hemoglobina (79,3 % u odnosu na 30,1 %). Preporučuje se učestalije praćenje hematoloških parametara i kliničkih znakova i simptoma nuspojava povezanih s ruksolitinibom za bolesnike s početnom razinom hemoglobina ispod 10,0 g/dl.

Neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 500) općenito je bila reverzibilna i kontrolirana privremenim prekidom primjene ruksolitiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Kompletnu krvnu sliku treba pratiti kako je klinički indicirano te prema potrebi prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Infekcije

U bolesnika liječenih ruksolitinibom javile su se ozbiljne bakterijske, mikobakterijske, gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Bolesnike treba procijeniti s obzirom na rizik od razvoja ozbiljnih infekcija. Liječnici trebaju u bolesnika koji primaju Ruxolitinib Zentiva pažljivo pratiti moguću pojavu znakova i simptoma infekcija te pravovremeno započeti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom Ruxolitinib Zentiva ne smije se započeti dok se aktivne ozbiljne infekcije ne povuku.

U bolesnika koji primaju ruksolitinib prijavljena je tuberkuloza. Prije početka liječenja, u bolesnika je potrebno procijeniti postojanje aktivne i inaktivne („latentne”) tuberkuloze, prema lokalnim preporukama. To može uključivati anamnezu, mogući prethodni kontakt s tuberkulozom i/ili odgovarajuću pretragu, kao što je rendgen pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, prema potrebi. Propisivači se upozoravaju na rizik od lažno negativnog tuberkulinskog kožnog testa, posebno u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

U bolesnika s kroničnim HBV infekcijama koji su primali ruksolitinib prijavljena su povećanja virusnog opterećenja hepatitisom B (titar HBV-DNA), s povezanim povišenjima alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ili bez njih. Prije početka liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva preporučuje se probir na HBV. Bolesnike s kroničnom HBV infekcijom treba liječiti i pratiti u skladu s kliničkim smjernicama.

Herpes zoster

Liječnici trebaju upoznati bolesnike s ranim znakovima i simptomima herpesa zostera, te ih upozoriti da liječenje treba započeti čim je moguće prije.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) prijavljena je uz liječenje ruksolitinibom. Liječnici moraju posebno paziti na simptome koji upućuju na PML, a koje bolesnici možda neće primijetiti (npr. kognitivni, neurološki ili psihijatrijski simptomi ili znakovi). Potrebno je pratiti stanje bolesnika zbog moguće pojave ili pogoršanja bilo kojeg od tih simptoma ili znakova, a ako se takvi simptomi/znakovi pojave, potrebno je razmotriti upućivanje neurologu ili odgovarajuće dijagnostičke mjere za PML. Ako postoji sumnja na PML, daljnje doziranje treba obustaviti dok se PML ne isključi.

Poremećaji/povišenja lipida

Liječenje ruksolitinibom je povezano s povišenjima u lipidnim parametrima, uključujući ukupni kolesterol, kolesterol vezan na lipoproteine visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein,* HDL), kolesterol vezan na lipoproteine niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein,* LDL) i trigliceride. Preporučuje se praćenje lipida i liječenje dislipidemije prema kliničkim smjernicama.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. *major adverse cardiac events*, MACE)

U velikom randomiziranom, aktivnim komparatorom kontroliranom ispitivanju primjene tofacitiniba (drugi JAK inhibitor) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, viša stopa MACE-a definiranog kao kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda, primijećena je kod primjene tofacitiniba u usporedbi s primjenom inhibitora faktora nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF).

U bolesnika koji primaju ruksolitinib prijavljen je MACE. Prije započinjanja ili nastavka terapije lijekom Ruxolitinib Zentiva, potrebno je razmotriti koristi i rizike za svakog bolesnika pojedinačno, osobito u bolesnika u dobi od 65 i više godina, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači, i u bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika.

Tromboza

U velikom randomiziranom, aktivnim komparatorom kontroliranom ispitivanju primjene tofacitiniba (drugi JAK inhibitor) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, viša stopa događaja venske tromboembolije (VTE) ovisna o dozi, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), primijećena je kod primjene tofacitiniba u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a.

U bolesnika koji primaju ruksolitinib prijavljeni su događaji duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). U bolesnika s MF-om i PV-om koji su liječeni ruksolitinibom u kliničkim ispitivanjima, stope tromboembolijskih događaja bile su slične u bolesnika koji su primali ruksolitinib i bolesnika koji su primali kontrolni lijek.

Prije započinjanja ili nastavka terapije lijekom Ruxolitinib Zentiva, potrebno je razmotriti koristi i rizike za svakog bolesnika pojedinačno, osobito u bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika (vidjeti također dio 4.4 „Veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. *major adverse cardiac events*, MACE)".

Potrebno je odmah pregledati bolesnike sa simptomima tromboze i prikladno ih liječiti.

Druge primarne zloćudne bolesti

U velikom randomiziranom, aktivnim komparatorom kontroliranom ispitivanju primjene tofacitiniba (drugi JAK inhibitor) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, viša stopa zloćudnih bolesti, osobito raka pluća, limfoma, nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC), primijećena je kod primjene tofacitiniba u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a.

U bolesnika koji primaju JAK inhibitore, uključujući ruksolitinib, prijavljeni su limfom i druge zloćudne bolesti.

Slučajevi nemelanomskog raka kože (NMSC), uključujući karcinom bazalnih stanica, skvamoznih stanica i Merkelovih stanica, prijavljeni su u bolesnika liječenih ruksolitinibom. Većina bolesnika s MF-om i PV-om imala je u anamnezi produljeno liječenje hidroksiurejom i prethodni NMSC ili premaligne kožne lezije. Preporučuju se periodični pregledi kože za bolesnike s povećanim rizikom od raka kože.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Početnu dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva treba smanjiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Za bolesnike sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, početna se doza treba temeljiti na razinama trombocita za bolesnike s MF-om, dok je preporučena početna doza jednokratna doza od 10 mg za bolesnike s PV-om (vidjeti dio 4.2). Naknadne doze (jednokratna doza od 20 mg ili dvije doze od 10 mg dane u razmaku od 12 sati u bolesnika s MF-om; jednokratna doza od 10 mg ili dvije doze od 5 mg dane u razmaku od 12 sati u bolesnika s PV-om) treba primjenjivati samo u dane hemodijalize i to nakon svakog postupka dijalize. Dodatne prilagodbe doze trebaju se vršiti uz pažljivo praćenje sigurnosti i djelotvornosti. U bolesnika s GvHD-om koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega, početnu dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva potrebno je smanjiti za otprilike 50 % (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Početnu dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva treba smanjiti za otprilike 50 % u bolesnika s MF-om i PV-om s oštećenjem funkcije jetre. Daljnje prilagodbe doze trebaju se temeljiti na sigurnosti i djelotvornosti lijeka. U bolesnika s GvHD-om koji imaju oštećenje funkcije jetre koje nije povezano s GvHD-om, početnu dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva potrebno je smanjiti za otprilike 50 % (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnicima kojima je dijagnosticirano oštećenje funkcije jetre dok uzimaju ruksolitinib treba pratiti kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku leukocita, najmanje svakih tjedan do dva tijekom prvih 6 tjedana od uvođenja terapije ruksolitinibom te kako je klinički indicirano nakon što im se funkcija jetre i krvna slika stabiliziraju.

Interakcije

Ako se Ruxolitinib Zentiva primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili dvostrukim inhibitorima enzima CYP3A4 i CYP2C9 (npr. flukonazolom), jediničnu dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva treba smanjiti za otprilike 50 %, te primjenjivati dvaput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Preporučuje se učestalije praćenje (npr. dvaput tjedno) hematoloških parametara te kliničkih znakova i simptoma nuspojava na lijek povezanih s ruksolitinibom tijekom primjene snažnih inhibitora CYP3A4 ili dvostrukih inhibitora enzima CYP2C9 i CYP3A4.

Istodobna primjena citoreduktivnih terapija s ruksolitinibom bila je povezana s citopenijama koje se mogu kontrolirati (vidjeti dio 4.2 radi prilagodbe doze tijekom citopenija).

Učinci povlačenja

Nakon privremenog ili trajnog prekida liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva simptomi MF-a mogu se vratiti tijekom razdoblja od otprilike tjedan dana. Bilo je slučajeva bolesnika koji su prestali uzimati ruksolitinib i koji su doživjeli teške štetne događaje, osobito u prisutnosti akutne interkurentne bolesti. Nije ustanovljeno je li nagli prekid liječenja ruksolitinibom doprinio tim događajima. Osim ako nije potreban nagli prekid liječenja, može se razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Ruxolitinib Zentiva, iako korisnost takvog smanjivanja nije dokazana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ruxolitinib Zentiva sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Ruksolitinib se eliminira kroz metabolizam kataliziran pomoću CYP3A4 i CYP2C9. Stoga lijekovi koji inhibiraju te enzime mogu uzrokovati povećanu izloženost ruksolitinibu.

Interakcije koje rezultiraju smanjenjem doze ruksolitiniba

Inhibitori CYP3A4
Snažni inhibitori CYP3A4 (kao što su, između ostalih, boceprevir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol)
U zdravih ispitanika istodobna primjena ruksolitiniba (jednokratna doza od 10 mg) sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, za posljedicu je imala C_{max} i AUC ruksolitiniba koji su bili viši za 33 % odnosno 91 % nego sa samim ruksolitinibom. Poluvijek je bio produljen s 3,7 na 6,0 sati uz istodobnu primjenu ketokonazola.

Kada se ruksolitinib primjenjuje sa snažnim inhibitorima CYP3A4, jediničnu dozu ruksolitiniba treba smanjiti za otprilike 50 % te primjenjivati dvaput na dan.

Bolesnike treba pažljivo motriti (npr. dvaput tjedno) zbog mogućih citopenija te titrirati dozu na temelju sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 4.2).

Dvostruki inhibitori CYP2C9 i CYP3A4
U zdravih ispitanika istodobna primjena ruksolitiniba (jednokratna doza od 10 mg) s dvostrukim inhibitorom CYP2C9 i CYP3A4, flukonazolom, za posljedicu je imala C_{max} i AUC ruksolitiniba koji su bili viši za 47 % odnosno 232 % nego sa samim ruksolitinibom.

Treba razmotriti smanjenje doze za 50 % kada se primjenjuju lijekovi koji su dvostruki inhibitori enzima CYP2C9 i CYP3A4 (npr. flukonazol). Izbjegavajte istodobnu primjenu ruksolitiniba s dozama flukonazola većim od 200 mg dnevno.

Induktori enzima

Induktori CYP3A4 (kao što su, između ostalih, avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), gospina trava (Hypericum perforatum))
Bolesnike treba pažljivo pratiti te dozu titrirati na temelju sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 4.2).

U zdravih ispitanika koji su uzeli ruksolitinib (jednokratna doza od 50 mg) nakon snažnog induktora CYP3A4 rifampicina (dnevna doza od 600 mg tijekom 10 dana), AUC ruksolitiniba bio je 70 % niži nego nakon primjene samog ruksolitiniba. Izloženost aktivnim metabolitima ruksolitiniba bila je nepromijenjena. Općenito je farmakodinamička aktivnost ruksolitiniba bila slična, što upućuje na to da je CYP3A4 indukcija rezultirala minimalnim učinkom na farmakodinamiku. Međutim, to bi moglo biti povezano s visokom dozom ruksolitiniba koja rezultira farmakodinamičkim učincima blizu E_{max}. Moguće je da je u svakog bolesnika pojedinačno potrebno povećanje doze ruksolitiniba kada se započinje liječenje snažnim induktorom enzima.

Druge interakcije koje treba uzeti u obzir zbog utjecaja na ruksolitinib

Blagi ili umjereni inhibitori CYP3A4 (kao što su, između ostalih, ciprofloksacin, eritromicin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)
U zdravih ispitanika istodobna primjena ruksolitiniba (jednokratna doza od 10 mg) s eritromicinom 500 mg dvaput na dan tijekom četiri dana rezultirala je time da je C_{max} ruksolitiniba bio viši za 8 %, a AUC za 27 % nego sa samim ruksolitinibom.

Ne preporučuje se prilagodba doze kada se ruksolitinib primjenjuje istodobno s blagim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. eritromicinom). Međutim, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog citopenija kada se započinje liječenje umjerenim inhibitorom CYP3A4.

Učinci ruksolitiniba na druge lijekove

Tvari koje transportira P-glikoprotein ili drugi transporteri
Ruksolitinib bi mogao inhibirati P-glikoprotein i protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) u crijevima. To može rezultirati povećanom sistemskom izloženošću supstrata tih transportera, kao što su dabigatraneteksilat, ciklosporin, rosuvastatin i potencijalno digoksin. Savjetuje se terapijsko praćenje koncentracije lijeka ili kliničko praćenje tvari na koje to utječe.

Moguće je da se potencijalna inhibicija P-gp i BCRP-a u crijevima može smanjiti ako je vrijeme između primjena što je duže moguće.

Ispitivanje u zdravih ispitanika ukazalo je da ruksolitinib nije inhibirao metabolizam peroralnog midazolama, supstrata CYP3A4. Stoga se ne očekuje povećana izloženost CYP3A4 supstratima kada se kombiniraju s ruksolitinibom. Drugo ispitivanje u zdravih ispitanika ukazalo je da ruksolitinib ne utječe na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva koji sadrži etinilestradiol i levonorgestrel. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena ruksolitiniba kompromitirati kontraceptivnu djelotvornost ove kombinacije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ruksolitiniba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je ruksolitinib embriotoksičan i fetotoksičan. Teratogenost nije bila primijećena u štakora i kunića. Međutim, granice izloženosti u usporedbi s najvišom kliničkom dozom bile su niske i rezultati su stoga od ograničene važnosti za ljude (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Kao mjera predostrožnosti, primjena ruksolitiniba tijekom trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva. U slučaju da dođe do trudnoće tijekom liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva,

treba obaviti procjenu rizika/koristi za svaki pojedinačni slučaj uz pažljivo savjetovanje o potencijalnim rizicima za fetus (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ruxolitinib Zentiva se ne smije koristiti tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3) i dojenje stoga treba prekinuti kada se započne liječenje. Nije poznato izlučuje li se ruksolitinib i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se ruksolitinib i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Nema podataka o učinku ruksolitiniba na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije primijećen učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ruksolitinib nema nikakav ili ima zanemariv sedirajući učinak. Međutim, bolesnici koji osjete omaglicu nakon uzimanja lijeka Ruxolitinib Zentiva moraju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Mijelofibroza
Najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su trombocitopenija i anemija.

Hematološke nuspojave na lijek (bilo kojeg stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)) uključivale su anemiju (83,8 %), trombocitopeniju (80,5 %) i neutropeniju (20,8 %).

Anemija, trombocitopenija i neutropenija su nuspojave povezane s dozom.

Tri najučestalije nehematološke nuspojave na lijek bile su stvaranje modrica (33,3 %), druga krvarenja (uključujući epistaksu, postproceduralno krvarenje i hematuriju) (24,3 %) i omaglica (21,9 %).

Tri najučestalija nehematološka odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga identificirana kao nuspojave bila su povišena alanin aminotransferaza (40,7 %), povišena aspartat aminotransferaza (31,5 %) i hipertrigliceridemija (25,2 %). U kliničkim ispitivanjima MF-a faze 3 nisu bili primijećeni ni hipertrigliceridemija, ni povišenje aspartat aminotransferaze stupnja 3 ili 4 prema CTCAE-u, ni povišenje alanin aminotransferaze, ni hiperkolesterolemija stupnja 4 prema CTCAE-u.

Prekid liječenja uzrokovan štetnim događajima, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, bio je primijećen u 30,0 % bolesnika.

Policitemija vera
Najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su anemija i povišena alanin aminotransferaza.

Hematološke nuspojave (bilo kojeg stupnja prema CTCAE-u) uključivale su anemiju (61,8 %), trombocitopeniju (25,0 %) i neutropeniju (5,3 %). Anemija i trombocitopenija stupnja 3 ili 4 prema CTCAE-u bile su prijavljene u 2,9 % i 2,6 % bolesnika.

Tri najučestalije nehematološke nuspojave bile su porast tjelesne težine (20,3 %), omaglica (19,4 %) i glavobolja (17,9 %).

Tri najučestalija nehematološka odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga (bilo kojeg stupnja prema CTCAE-u) identificirana kao nuspojave bila su povišena alanin aminotransferaza (45,3 %), povišena aspartat aminotransferaza (42,6 %) i hiperkolesterolemija (34,7 %). Nisu primijećena povišena alanin aminotransferaza ili hiperkolesterolemija stupnja 4 prema CTCAE-u, te je primijećen jedan događaj povišene aspartat aminotransferaze stupnja 4 prema CTCAE-u.

Prekid liječenja uzrokovan štetnim događajima, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, bio je primijećen u 19,4 % bolesnika.

Akutni GvHD
Najčešće prijavljene nuspojave na lijek u ispitivanju REACH2 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) bile su trombocitopenija, anemija, neutropenija, povišena alanin aminotransferaza i povišena aspartat aminotransferaza. Najčešće prijavljene nuspojave na lijek u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika (adolescentni bolesnici iz ispitivanja REACH2 i pedijatrijski iz REACH4) bile su anemija, neutropenija, povišena alanin aminotransferaza, hiperkolesterolemija i trombocitopenija.

Hematološka odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga identificirana kao nuspojave na lijek u ispitivanju REACH2 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) i u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika (REACH2 i REACH4) uključivala su trombocitopeniju (85,2 %, odnosno 55,1 %), anemiju (75,0 %, odnosno 70,8 %) i neutropeniju (65,1 %, odnosno 70,0 %). Anemija stupnja 3 bila je prijavljena u 47,7 % bolesnika u ispitivanju REACH2 te u 45,8 % bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika. Trombocitopenije stupnja 3 i 4 bile su prijavljene u 31,3 %, odnosno 47,7 %, bolesnika u ispitivanju REACH2 te u 14,6 %, odnosno 22,4 %, bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika. Neutropenije stupnja 3 i 4 bile su prijavljene u 17,9 %, odnosno 20,6 %, bolesnika u ispitivanju REACH2 te u 32,0 %, odnosno 22,0 %, bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika.

Najučestalije nehematološke nuspojave na lijek u ispitivanju REACH2 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) te u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika (REACH2 i REACH4) bile su infekcija citomegalovirusom (CMV) (32,3 %, odnosno 31,4 %), sepsa (25,4 %, odnosno 9,8 %), infekcije mokraćnog sustava (17,9 %, odnosno 9,8 %), hipertenzija (13,4 %, odnosno 17,6 %) i mučnina (16,4 %, odnosno 3,9 %).

Najučestalija nehematološka odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga identificirana kao nuspojave na lijek u ispitivanju REACH2 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) i u objedinjenoj skupini pedijatrijskih ispitanika (REACH2 i REACH4) bila su povišena alanin aminotransferaza (54,9 %, odnosno 63,3 %), povišena aspartat aminotransferaza (52,3 %, odnosno 50,0 %) i hiperkolesterolemija (49,2 %, odnosno 61,2 %). Većina nuspojava bile su stupnja 1 i 2, ali povišenje alanin aminotransferaze stupnja 3 bilo je prijavljeno u 17,6 % bolesnika u ispitivanju REACH2 te u 27,3 % bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika.

Prekid liječenja uzrokovan štetnim događajima, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, bio je primijećen u 29,4 % bolesnika u ispitivanju REACH2 te u 21,6 % bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika.

Kronični GvHD
Najčešće prijavljene nuspojave na lijek u ispitivanju REACH3 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) bile su anemija, hiperkolesterolemija i povišena aspartat aminotransferaza. Najčešće prijavljene nuspojave na lijek u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika (adolescentni bolesnici iz ispitivanja REACH3 i pedijatrijski iz REACH5) bile su neutropenija, hiperkolesterolemija i povišena alanin aminotransferaza.

Hematološka odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga identificirana kao nuspojave na lijek u ispitivanju REACH3 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) i u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika (REACH3 i REACH5) uključivala su anemiju (68,6 %, odnosno 49,1 %), neutropeniju (36,2 %, odnosno 59,3 %) i trombocitopeniju (34,4 %, odnosno 35,2 %). Anemija stupnja 3 bila je prijavljena u 14,8 % bolesnika u ispitivanju REACH3 te u 17,0 % bolesnika u objedinjenoj skupini

pedijatrijskih bolesnika. Neutropenije stupnja 3 i 4 bile su prijavljene u 9,5 %, odnosno 6,7 %, bolesnika u ispitivanju REACH3 te u 17,3 %, odnosno 11,1 %, bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika. Trombocitopenije stupnja 3 i 4 bile su prijavljene u 5,9 %, odnosno 10,7 %, odraslih i adolescentnih bolesnika u ispitivanju REACH3 te u 7,7 %, odnosno 11,1 %, bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika.

Najučestalije nehematološke nuspojave na lijek u ispitivanju REACH3 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) te u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika (REACH3 i REACH5) bile su hipertenzija (15,0 %, odnosno 14,5 %) i glavobolja (10,2 %, odnosno 18,2 %).

Najučestalija nehematološka odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga identificirana kao nuspojave na lijek u ispitivanju REACH3 (na odraslim i adolescentnim bolesnicima) i u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika (REACH3 i REACH5) bila su hiperkolesterolemija (52,3 %, odnosno 54,9 %), povišena aspartat aminotransferaza (52,2 %, odnosno 45,5 %) i povišena alanin aminotransferaza (43,1 %, odnosno 50,9 %). Većina nuspojava bile su stupnja 1 i 2, ali odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga stupnja 3 prijavljena u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika uključivala su povišenu alanin aminotransferazu (14,9 %) i povišenu aspartat aminotransferazu (11,5 %).

Prekid liječenja uzrokovan štetnim događajima, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, bio je primijećen u 18,1 % bolesnika u ispitivanju REACH3 te u 14,5 % bolesnika u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost ruksolitiniba u bolesnika s MF-om bila je ocjenjivana korištenjem podataka dugoročnog praćenja iz dva ispitivanja faze 3 (COMFORT-I i COMFORT-II) uključujući podatke od bolesnika inicijalno randomiziranih na ruksolitinib (n = 301) i bolesnika koji su primali ruksolitinib nakon prelaska iz kontrolnih skupina liječenja (n = 156). Medijan izloženosti na kojem su temeljene kategorije učestalosti nuspojava na lijek za bolesnike s MF-om bio je 30,5 mjeseci (raspon od 0,3 do 68,1 mjeseci).

Sigurnost ruksolitiniba u bolesnika s PV-om bila je ocjenjivana korištenjem podataka dugoročnog praćenja iz dva ispitivanja faze 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) uključujući podatke od bolesnika inicijalno randomiziranih na ruksolitinib (n = 184) i bolesnika koji su primali ruksolitinib nakon prelaska iz kontrolnih skupina liječenja (n = 156). Medijan izloženosti na kojem su temeljene kategorije učestalosti nuspojava na lijek za bolesnike s PV-om bio je 41,7 mjeseci (raspon od 0,03 do 59,7 mjeseci).

Sigurnost ruksolitiniba u bolesnika s akutnim GvHD-om bila je ocjenjivana u ispitivanju faze 3 REACH2 i u ispitivanju faze 2 REACH4. REACH2 je uključivao podatke od 201 bolesnika u dobi od ≥ 12 godina inicijalno randomiziranih na ruksolitinib (n = 152) i bolesnika koji su primali ruksolitinib nakon prelaska iz skupine koja je primala najbolju dostupnu terapiju (NDT) (n = 49). Medijan izloženosti na kojem su temeljene kategorije učestalosti nuspojava na lijek bio je 8,9 tjedana (raspon 0,3 do 66,1 tjedan). U objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 godine (6 bolesnika u ispitivanju REACH2 i 45 bolesnika u ispitivanju REACH4), medijan izloženosti bio je 16,7 tjedana (raspon 1,1 do 48,9 tjedana).

Sigurnost ruksolitiniba u bolesnika s kroničnim GvHD-om bila je ocjenjivana u ispitivanju faze 3 REACH3 i u ispitivanju faze 2 REACH5. REACH3 je uključivao podatke od 226 bolesnika u dobi od ≥ 12 godina inicijalno randomiziranih na ruksolitinib (n = 165) i bolesnika koji su primali ruksolitinib nakon prelaska iz skupine koja je primala NDT (n = 61). Medijan izloženosti na kojem su temeljene kategorije učestalosti nuspojava na lijek bio je 41,4 tjedna (raspon 0,7 do 127,3 tjedna). U objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 godine (10 bolesnika u ispitivanju REACH3 i 45 bolesnika u ispitivanju REACH5), medijan izloženosti bio je 57,1 tjedan (raspon 2,1 do 155,4 tjedna).

U programu kliničkih ispitivanja težina nuspojava na lijek bila je ocijenjena na temelju CTCAE-a, koji definira stupanj 1 = blaga, stupanj 2 = umjerena, stupanj 3 = teška, stupanj 4 = opasna po život ili onesposobljavajuća, stupanj 5 = smrt.

Nuspojave na lijek iz kliničkih ispitivanja MF-a i PV-a (Tablica 6) te akutnog i kroničnog GvHD-a (Tablica 7) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake klasifikacije organskog sustava, nuspojave na lijek su poredane po učestalosti, pri čemu su najučestalije nuspojave navedene prve. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu na lijek određena je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 6 Kategorija učestalosti nuspojava na lijek prijavljenih u ispitivanjima faze 3 za MF i PV

Nuspojava na lijek	**Kategorija učestalosti za bolesnike s MF-om**	**Kategorija učestalosti za bolesnike s PV-om**
Infekcije i infestacije		
Infekcije mokraćnog sustava[d]	Vrlo često	Vrlo često
Herpes zoster[d]	Vrlo često	Vrlo često
Pneumonija	Vrlo često	Često
Sepsa	Često	Manje često
Tuberkuloza	Manje često	Nepoznato[e]
Reaktivacija HBV-a	Nepoznato[e]	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava[a,d]		
Anemija[a]		
CTCAE[c] stupanj 4 (< 6,5 g/dl)	Vrlo često	Manje često
CTCAE[c] stupanj 3 (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Vrlo često	Često
Bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Vrlo često
Trombocitopenija[a]		
CTCAE[c] stupanj 4 (< 25 000/mm^3)	Često	Manje često
CTCAE[c] stupanj 3 (50 000 – 25 000/mm^3)	Vrlo često	Često
Bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Vrlo često
Neutropenija[a]		
CTCAE[c] stupanj 4 (< 500/mm^3)	Često	Manje često
CTCAE[c] stupanj 3 (< 1000 – 500/mm^3)	Često	Manje često
Bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Često
Pancitopenija[a,b]	Često	Često
Krvarenje (bilo koje krvarenje uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje, stvaranje modrica i druga krvarenja)	Vrlo često	Vrlo često
Stvaranje modrica	Vrlo često	Vrlo često

Nuspojava na lijek	Kategorija učestalosti za bolesnike s MF-om	Kategorija učestalosti za bolesnike s PV-om
Gastrointestinalno krvarenje	Vrlo često	Često
Intrakranijalno krvarenje	Često	Manje često
Druga krvarenja (uključujući epistaksu, postproceduralno krvarenje i hematuriju)	Vrlo često	Vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Hiperkolesterolemija[a] bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Vrlo često
Hipertrigliceridemija[a] bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Vrlo često
Porast tjelesne težine	Vrlo često	Vrlo često
Poremećaji živčanog sustava		
Omaglica	Vrlo često	Vrlo često
Glavobolja	Vrlo često	Vrlo često
Poremećaji probavnog sustava		
Povišena lipaza, bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Vrlo često
Konstipacija	Vrlo često	Vrlo često
Flatulencija	Često	Često
Poremećaji jetre i žuči		
Povišena alanin aminotransferaza[a]		
CTCAE[c] stupanj 3 (> 5 × – 20 × GGN)	Često	Često
Bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Vrlo često
Povišena aspartat aminotransferaza[a]		
Bilo koji CTCAE[c] stupanj	Vrlo često	Vrlo često
Krvožilni poremećaji		
Hipertenzija	Vrlo često	Vrlo često

[a] Učestalost se temelji na novim ili pogoršanim odstupanjima u rezultatima laboratorijskih pretraga u usporedbi s početnim vrijednostima.

[b] Pancitopenija se definira kao razina hemoglobina < 100 g/l, broj trombocita < 100×10^9/l i broj neutrofila < $1,5 \times 10^9$/l (ili nizak broj bijelih krvnih stanica stupnja 2, ako nedostaje broj neutrofila), istodobno u istoj laboratorijskoj procjeni

[c] Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (CTCAE) verzija 3.0; stupanj 1 = blaga, stupanj 2 = umjerena, stupanj 3 = teška, stupanj 4 = opasna po život

[d] Ove su nuspojave na lijek opisane u tekstu.

[e] Nuspojava na lijek prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet

Po prekidu liječenja bolesnici s MF-om mogu osjetiti povratak simptoma MF-a kao što su umor, bol u kostima, vrućica, pruritus, noćno znojenje, simptomatska splenomegalija i gubitak tjelesne težine. U kliničkim ispitivanjima MF-a ukupni zbroj simptoma za simptome MF-a postupno se vratio na početnu vrijednost u roku od 7 dana od prekida uzimanja doze (vidjeti dio 4.4).

Tablica 7 Kategorija učestalosti nuspojava na lijek prijavljenih u kliničkim ispitivanjima za GvHD

	Akutni GvHD (REACH2)	**Akutni GvHD (objedinjena pedijatrijska skupina)**	**Kronični GvHD (REACH3)**	**Kronični GvHD (objedinjena pedijatrijska skupina)**
Nuspojava	**Kategorija učestalosti**	**Kategorija učestalosti**	**Kategorija učestalosti**	**Kategorija učestalosti**
Infekcije i infestacije				
CMV infekcije	Vrlo često	Vrlo često	Često	Često
CTCAE[3] stupanj ≥ 3	Vrlo često	Često	Često	N/P[5]
Sepsa	Vrlo često	Često	-[6]	-[6]
CTCAE stupanj ≥ 3[4]	Vrlo često	Često	-[6]	-[6]
Infekcije mokraćnog sustava	Vrlo često	Često	Često	Često
CTCAE stupanj ≥ 3	Često	Često	Često	Često
Infekcije BK virusom	-[6]	-[6]	Često	Često
CTCAE stupanj ≥ 3	-[6]	-[6]	Manje često	N/P[5]
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
Trombocitopenija[1]	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	Vrlo često	Vrlo često	Često	Često
CTCAE stupanj 4	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
Anemija[1]	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
Neutropenija[1]	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	Vrlo često	Vrlo često	Često	Vrlo često
CTCAE stupanj 4	Vrlo često	Vrlo često	Često	Vrlo često
Pancitopenija[1,2]	Vrlo često	Vrlo često	-[6]	-[6]
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Hiperkolesterolemija[1]	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	Često	N/P[5]	Često	Često
CTCAE stupanj 4	Često	N/P[5]	Manje često	Često
Porast tjelesne težine	-[6]	-[6]	Često	Često
CTCAE stupanj ≥ 3	-[6]	-[6]	N/P[5]	Često
Poremećaji živčanog sustava				
Glavobolja	Često	Često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj ≥ 3	Manje često	N/P[5]	Često	Često
Krvožilni poremećaji				
Hipertenzija	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj ≥ 3	Često	Vrlo često	Često	Često
Poremećaji probavnog sustava				
Povišena lipaza[1]	-[6]	-[6]	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	-[6]	-[6]	Često	Često
CTCAE stupanj 4	-[6]	-[6]	Manje često	Često
Povišena amilaza[1]	-[6]	-[6]	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	-[6]	-[6]	Često	Često
CTCAE stupanj 4	-[6]	-[6]	Često	N/P[5]
Mučnina	Vrlo često	Često	-[6]	-[6]
CTCAE stupanj ≥ 3	Manje često	N/P[5]	-[6]	-[6]
Konstipacija	-[6]	-[6]	Često	Često
CTCAE stupanj ≥ 3	-[6]	-[6]	N/P[5]	N/P[5]
Poremećaji jetre i žuči				
Povišena alanin aminotransferaza[1]	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	Vrlo često	Vrlo često	Često	Vrlo često

	Akutni GvHD (REACH2)	Akutni GvHD (objedinjena pedijatrijska skupina)	Kronični GvHD (REACH3)	Kronični GvHD (objedinjena pedijatrijska skupina)
Nuspojava	**Kategorija učestalosti**	**Kategorija učestalosti**	**Kategorija učestalosti**	**Kategorija učestalosti**
CTCAE stupanj 4	Često	N/P[5]	Manje često	Često
Povišena aspartat aminotransferaza[1]	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	Često	Često	Često	Vrlo često
CTCAE stupanj 4	N/P[5]	N/P[5]	Manje često	N/P[5]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Povišena kreatin fosfokinaza u krvi[1]	-[6]	-[6]	Vrlo često	Vrlo često
CTCAE stupanj 3	-[6]	-[6]	Često	N/P[5]
CTCAE stupanj 4	-[6]	-[6]	Često	N/P[5]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Povišeni kreatinin u krvi[1]	-[6]	-[6]	Vrlo često	Često
CTCAE stupanj 3	-[6]	-[6]	Često	N/P[5]
CTCAE stupanj 4	-[6]	-[6]	N/P[5]	N/P[5]

[1] Učestalost se temelji na novim ili pogoršanim odstupanjima u rezultatima laboratorijskih pretraga u usporedbi s početnim vrijednostima.
[2] Pancitopenija se definira kao razina hemoglobina < 100 g/l, broj trombocita < 100×10^9/l, i broj neutrofila < $1,5 \times 10^9$/l (ili nizak broj bijelih krvnih stanica stupnja 2, ako nedostaje broj neutrofila), istodobno u istoj laboratorijskoj procjeni.
[3] CTCAE verzija 4.03.
[4] Sepsa stupnja ≥ 3 uključuje 20 (10 %) događaja stupnja 5 u ispitivanju REACH2. Nije bilo događaja stupnja 5 u objedinjenoj skupini pedijatrijskih bolesnika.
[5] Nije primjenjivo: nema prijavljenih slučajeva
[6] „-”: nije identificirano kao nuspojava na lijek u ovoj indikaciji

Opis odabranih nuspojava lijeka

Anemija
U kliničkim ispitivanjima MF-a faze 3, medijan vremena do prve anemije stupnja 2 ili višeg prema CTCAE-u bio je 1,5 mjesec. Jedan je bolesnik (0,3 %) prekinuo terapiju zbog anemije.

U bolesnika koji primaju ruksolitinib srednja sniženja razine hemoglobina dostigla su najnižu vrijednost od otprilike 10 g/litri ispod početne vrijednosti nakon 8 do 12 tjedana terapije i zatim se postupno vratila te postigla novo stanje dinamičke ravnoteže koje je bilo otprilike 5 g/litri ispod početne vrijednosti. Ovaj je obrazac bio primijećen u bolesnika bez obzira na to jesu li primili transfuziju tijekom liječenja.

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju COMFORT-I 60,6 % bolesnika s MF-om liječenih ruksolitinibom i 37,7 % bolesnika s MF-om koji su primali placebo primilo je transfuziju eritrocita tijekom randomiziranog liječenja. U ispitivanju COMFORT-II stopa transfuzija koncentrata eritrocita bila je 53,4 % u skupini koja je primala ruksolitinib te 41,1 % u skupini koja je primala najbolju dostupnu terapiju.

U razdoblju randomizacije ključnih ispitivanja, anemija je bila manje učestala u bolesnika s PV-om nego u bolesnika s MF-om (40,8 % naspram 82,4 %). U populaciji s PV-om, događaji stupnja 3 i 4 prema CTCAE-u bili su prijavljeni u 2,7 %, dok je u bolesnika s MF-om učestalost bila 42,56 %.

U ispitivanjima faze 3 za akutni (REACH2) i kronični (REACH3) GvHD, anemija (svih stupnjeva) bila je prijavljena u 75,0 %, odnosno 68,6 % bolesnika, dok je anemija CTCAE stupnja 3 bila prijavljena u 47,7 %, odnosno 14,8 % bolesnika. U pedijatrijskih bolesnika s akutnim i kroničnim

GvHD-om, anemija (svih stupnjeva) bila je prijavljena u 70,8 %, odnosno 49,1 % bolesnika, dok je anemija CTCAE stupnja 3 bila prijavljena u 45,8 %, odnosno 17,0 % bolesnika.

Trombocitopenija
U kliničkim ispitivanjima MF-a faze 3, u bolesnika koji su razvili trombocitopeniju stupnja 3 ili 4, medijan vremena do nastupa bio je otprilike 8 tjedana. Trombocitopenija je općenito bila reverzibilna uz smanjenje doze ili prekid primjene. Medijan vremena do povratka razina trombocita na iznad 50 000/mm^3 bio je 14 dana. Tijekom razdoblja randomizacije, transfuzije trombocita bile su primijenjene u 4,7 % bolesnika koji su primali ruksolitinib te u 4,0 % bolesnika koji su primali kontrolne režime. Do prekida liječenja zbog trombocitopenije došlo je u 0,7 % bolesnika koji su primali ruksolitinib te u 0,9 % bolesnika koji su primali kontrolne režime. Bolesnici s brojem trombocita od 100 000/mm^3 do 200 000/mm^3 prije početka liječenja ruksolitinibom imali su veću učestalost trombocitopenije stupnja 3 ili 4 u usporedbi s bolesnicima s razinom trombocita > 200 000/mm^3 (64,2 % u odnosu na 38,5 %).

U razdoblju randomizacije ključnih ispitivanja, stopa bolesnika u kojih se pojavila trombocitopenija bila je niža u bolesnika s PV-om (16,8 %) u usporedbi s bolesnicima s MF-om (69,8 %). Učestalost teške (tj. stupnja 3 i 4 prema CTCAE-u) trombocitopenije bila je niža u bolesnika s PV-om (2,7 %) nego u onih s MF-om (11,6 %).

U ispitivanju faze 3 za akutni GvHD (REACH2), trombocitopenija stupnja 3 i 4 bila je opažena u 31,3 %, odnosno 47,7 % bolesnika. U ispitivanju faze 3 za kronični GvHD (REACH3), trombocitopenija stupnja 3 i 4 bila je niža (5,9 % i 10,7 %) nego kod akutnog GvHD-a. Učestalost trombocitopenije stupnja 3 (14,6 %) i 4 (22,4 %) u pedijatrijskih bolesnika s akutnim GvHD-om bila je niža nego u ispitivanju REACH2. U pedijatrijskih bolesnika s kroničnim GvHD-om, trombocitopenija stupnja 3 i 4 bila je niža (7,7 %, odnosno 11,1 %) nego u pedijatrijskih bolesnika s akutnim GvHD-om.

Neutropenija
U kliničkim ispitivanjima MF-a faze 3, u bolesnika koji su razvili neutropeniju stupnja 3 ili 4, medijan vremena do nastupa bio je 12 tjedana. Tijekom razdoblja randomizacije, zadržavanje iste doze ili smanjenja doze zbog neutropenije bila su prijavljena u 1,0 % bolesnika, a 0,3 % bolesnika prekinulo je terapiju zbog neutropenije.

U razdoblju randomizacije ispitivanja faze 3 u bolesnika s PV-om neutropenija je bila prijavljena u 1,6 % bolesnika izloženih ruksolitinibu u usporedbi sa 7 % u referentnim terapijama. U skupini koja je primala ruksolitinib u jednoga bolesnika razvila se neutropenija stupnja 4 prema CTCAE-u. Produženo praćenje bolesnika liječenih ruksolitinibom pokazalo je da su 2 bolesnika prijavila neutropeniju stupnja 4 prema CTCAE-u.

U ispitivanju faze 3 za akutni GvHD (REACH2), neutropenija stupnja 3 i 4 bila je opažena u 17,9 %, odnosno 20,6 % bolesnika. U ispitivanju faze 3 za kronični GvHD (REACH3), neutropenija stupnja 3 i 4 bila je niža (9,5 % i 6,7 %) nego kod akutnog GvHD-a. U pedijatrijskih bolesnika učestalost neutropenije stupnja 3 i 4 bila je 32,0 %, odnosno 22,0 % kod akutnog GvHD-a te 17,3 %, odnosno 11,1 % kod kroničnog GvHD-a.

Krvarenje
U ključnim ispitivanjima MF-a faze 3 događaji krvarenja (uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje, stvaranje modrica i druge događaje krvarenja) bili su prijavljeni u 32,6 % bolesnika koji su bili izloženi ruksolitinibu te u 23,2 % bolesnika koji su bili izloženi referentnim terapijama (placebu ili najboljoj dostupnoj terapiji). Učestalost događaja stupnja 3 do 4 bila je slična za bolesnike liječene ruksolitinibom ili referentnim terapijama (4,7 % u odnosu na 3,1 %). Većina bolesnika s događajima krvarenja tijekom liječenja prijavila je stvaranje modrica (65,3 %). Događaji stvaranja modrica su bili češće prijavljivani u bolesnika koji su uzimali ruksolitinib u usporedbi s referentnim terapijama (21,3 % u odnosu na 11,6 %). Intrakranijalno krvarenje bilo je prijavljeno u 1 % bolesnika izloženih ruksolitinibu te u 0,9 % bolesnika izloženih referentnim terapijama. Gastrointestinalno krvarenje bilo je prijavljeno u 5,0 % bolesnika izloženih ruksolitinibu u usporedbi s

3,1 % bolesnika izloženih referentnim terapijama. Ostali događaji krvarenja (uključujući događaje kao što je epistaksa, postproceduralno krvarenje i hematurija) bili su prijavljeni u 13,3 % bolesnika liječenih ruksolitinibom te u 10,3 % liječenih referentnim terapijama.

Tijekom dugoročnog praćenja kliničkih ispitivanja MF-a faze 3 kumulativna učestalost događaja krvarenja proporcionalno je rasla do povećanja u vremenu praćenja. Stvaranje modrica je bio najčešće prijavljivan događaj krvarenja (33,3 %). Događaji intrakranijalnog krvarenja i gastrointestinalnog krvarenja bili su prijavljeni u 1,3 % odnosno 10,1 % bolesnika.

U komparativnom razdoblju ispitivanja faze 3 u bolesnika s PV-om, događaji krvarenja (uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje, stvaranje modrica i druge događaje krvarenja) bili su prijavljeni u 16,8 % bolesnika liječenih ruksolitinibom, u 15,3 % bolesnika koji su primali najbolju dostupnu terapiju u RESPONSE ispitivanju te u 12,0 % bolesnika koji su primali najbolju dostupnu terapiju u RESPONSE 2 ispitivanju. Stvaranje modrica bilo je prijavljeno u 10,3 % bolesnika liječenih ruksolitinibom, u 8,1 % bolesnika koji su primali najbolju dostupnu terapiju u RESPONSE ispitivanju te u 2,7 % bolesnika koji su primali najbolju dostupnu terapiju u RESPONSE 2 ispitivanju. Nisu bili prijavljeni događaji intrakranijalnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja u bolesnika koji su primali ruksolitinib. U jednog bolesnika liječenog ruksolitinibom došlo je do događaja krvarenja stupnja 3 (postproceduralno krvarenje); nije prijavljeno nijedno krvarenje stupnja 4. Drugi događaji krvarenja (uključujući događaje kao što su epistaksa, postproceduralno krvarenje, gingivalno krvarenje) bili su prijavljeni u 8,7 % bolesnika liječenih ruksolitinibom, u 6,3 % bolesnika liječenih najboljom dostupnom terapijom u RESPONSE ispitivanju te u 6,7 % bolesnika koji su primali najbolju dostupnu terapiju u RESPONSE 2 ispitivanju.

Tijekom dugoročnog praćenja ispitivanja PV-a faze 3 kumulativna učestalost događaja krvarenja proporcionalno je rasla do povećanja u vremenu praćenja. Stvaranje modrica je bio najčešće prijavljivan događaj krvarenja (17,4 %). Događaji intrakranijalnog krvarenja i gastrointestinalnog krvarenja bili su prijavljeni u 0,3 % odnosno 3,5 % bolesnika.

U komparativnom razdoblju ispitivanja faze 3 za akutni GvHD (REACH2), događaji krvarenja bili su prijavljeni u 25,0 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib i u 22,0 % bolesnika u skupini koja je primala NDT. Podskupine događaja krvarenja su općenito bile slične između terapijskih skupina: događaji stvaranja modrica (u 5,9 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib naspram 6,7 % bolesnika u skupini koja je primala NDT), događaji gastrointestinalnog krvarenja (9,2 % naspram 6,7 %) i ostali događaji hemoragije (13,2 % naspram 10,7 %). Događaji intrakranijalnog krvarenja su bili prijavljeni u 0,7 % bolesnika u skupini koja je primala NDT, a nisu bili prijavljeni u bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib. U pedijatrijskih bolesnika učestalost događaja krvarenja bila je 23,5 %. Događaji prijavljeni u ≥ 5 % bolesnika bili su hemoragijski cistitis i epistaksa (5,9 % svaki). Događaji intrakranijalnog krvarenja nisu bili prijavljeni u pedijatrijskih bolesnika.

U komparativnom razdoblju ispitivanja faze 3 za kronični GvHD (REACH3), događaji krvarenja bili su prijavljeni u 11,5 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib i u 14,6 % bolesnika u skupini koja je primala NDT. Podskupine događaja krvarenja su općenito bile slične između terapijskih skupina: događaji stvaranja modrica (u 4,2 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib naspram 2,5 % bolesnika u skupini koja je primala NDT), događaji gastrointestinalnog krvarenja (1,2 % naspram 3,2 %) i ostali događaji hemoragije (6,7 % naspram 10,1 %). U pedijatrijskih bolesnika učestalost događaja krvarenja bila je 9,1 %. Prijavljeni događaji bili su epistaksa, hematohezija, hematom, postproceduralno krvarenje i krvarenje kože (1,8 % svaki). Događaji intrakranijalnog krvarenja nisu bili prijavljeni u bolesnika s kroničnim GvHD-om.

Infekcije
U ključnim ispitivanjima MF-a faze 3 infekcije mokraćnog sustava stupnja 3 ili 4 bile su prijavljene u 1,0 % bolesnika, herpes zoster u 4,3 % te tuberkuloza u 1,0 %. U kliničkim ispitivanjima faze 3 sepsa je bila prijavljena u 3,0 % bolesnika. Produženo praćenje bolesnika liječenih ruksolitinibom nije pokazalo trend povećanja stope sepse tijekom vremena.

U razdoblju randomizacije ispitivanja faze 3 u bolesnika s PV-om prijavljena je jedna (0,5 %) infekcija mokraćnog sustava stupnja 3 i niti jedna stupnja 4 prema CTCAE-u. Stopa herpes zostera bila je slična u bolesnika s PV-om (4,3 %) i u bolesnika s MF-om (4,0 %). Prijavljen je jedan slučaj postherpetske neuralgije stupnja 3 prema CTCAE-u među bolesnicima s PV-om. Pneumonija je bila prijavljena u 0,5 % bolesnika liječenih ruksolitinibom u usporedbi s 1,6 % bolesnika u referentnim terapijama. Nijedan bolesnik u skupini koja je primala ruksolitinib nije prijavio sepsu ili tuberkulozu.

Tijekom dugoročnog praćenja ispitivanja PV-a faze 3, često prijavljivane infekcije bile su infekcije mokraćnog sustava (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) i pneumonija (7,1 %). Sepsa je bila prijavljena u 0,6 % bolesnika. Nijedan bolesnik nije prijavio tuberkulozu u dugoročnom praćenju.

U ispitivanju faze 3 za akutni GvHD (REACH2), tijekom *komparativnog razdoblja*, infekcije mokraćnog sustava bile su prijavljene u 9,9 % (stupanj ≥ 3; 3,3 %) bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 10,7 % (stupanj ≥ 3; 6,0 %) bolesnika u skupini koja je primala NDT. CMV infekcije bile su prijavljene u 28,3 % (stupanj ≥ 3; 9,3 %) bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 24,0 % (stupanj ≥ 3; 10,0 %) bolesnika u skupini koja je primala NDT. Događaji sepse bili su prijavljeni u 12,5 % (stupanj ≥ 3; 11,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 8,7 % (stupanj ≥ 3; 6,0 %) bolesnika u skupini koja je primala NDT. Infekcija BK virusom bila je prijavljena samo u skupini koja je primala ruksolitinib u 3 bolesnika s jednim događajem stupnja 3. Tijekom *produženog praćenja* bolesnika liječenih ruksolitinibom, infekcije mokraćnog sustava bile su prijavljene u 17,9 % (stupanj ≥ 3; 6,5 %) bolesnika, a CMV infekcije bile su prijavljene u 32,3 % (stupanj ≥ 3; 11,4 %) bolesnika. CMV infekcije koje su zahvaćale organe opažene su u vrlo malo bolesnika; CMV kolitis, CMV enteritis i CMV gastrointestinalna infekcija bilo kojeg stupnja bili su prijavljeni u, redom, četiri, dva i jednog bolesnika. Događaji sepse, uključujući septički šok, bilo kojeg stupnja bili su prijavljeni u 25,4 % (stupanj ≥ 3; 21,9 %) bolesnika. Događaji infekcije mokraćnog sustava i sepse bili su prijavljeni manjom učestalošću u pedijatrijskih bolesnika s akutnim GvHD-om (9,8 % svaki) u usporedbi s odraslim i adolescentnim bolesnicima. CMV infekcije bile su prijavljene u 31,4 % pedijatrijskih bolesnika (stupanj 3; 5,9 %).

U ispitivanju faze 3 za kronični GvHD (REACH3), tijekom *komparativnog razdoblja*, infekcije mokraćnog sustava bile su prijavljene u 8,5 % (stupanj ≥ 3; 1,2 %) bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi sa 6,3 % (stupanj ≥ 3; 1,3 %) bolesnika u skupini koja je primala NDT. Infekcija BK virusom bila je prijavljena u 5,5 % (stupanj ≥ 3; 0,6 %) bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 1,3 % bolesnika u skupini koja je primala NDT. CMV infekcije bile su prijavljene u 9,1 % (stupanj ≥ 3; 1,8 %) bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 10,8 % (stupanj ≥ 3; 1,9 %) bolesnika u skupini koja je primala NDT. Događaji sepse bili su prijavljeni u 2,4 % (stupanj ≥ 3; 2,4 %) bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi sa 6,3 % (stupanj ≥ 3; 5,7 %) bolesnika u skupini koja je primala NDT. Tijekom *produženog praćenja* bolesnika liječenih ruksolitinibom, infekcije mokraćnog sustava i infekcije BK virusom bile su prijavljene u 9,3 % (stupanj ≥ 3; 1,3 %) odnosno 4,9 % (stupanj ≥ 3; 0,4 %) bolesnika. CMV infekcije i događaji sepse bili su prijavljeni u 8,8 % (stupanj ≥ 3; 1,3 %) odnosno 3,5 % (stupanj ≥ 3; 3,5 %) bolesnika. U pedijatrijskih bolesnika s kroničnim GvHD-om, infekcije mokraćnog sustava bile su prijavljene u 5,5 % (stupanj 3; 1,8 %) bolesnika, a infekcija BK virusom bila je prijavljena u 1,8 % (nijedna stupnja ≥ 3) bolesnika. CMV infekcije javile su se u 7,3 % (nijedna stupnja ≥ 3) bolesnika.

Povišena lipaza
U razdoblju randomizacije ispitivanja RESPONSE, pogoršanje vrijednosti lipaze bilo je više u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s kontrolnom skupinom, poglavito zbog razlika u povišenjima stupnja 1 (18,2 % u odnosu na 8,1 %). Povišenja stupnja ≥ 2 bila su slična između terapijskih skupina. U RESPONSE 2 učestalosti su bile usporedive između skupine koja je primala ruksolitinib i kontrolne skupine (10,8 % u odnosu na 8 %). Tijekom dugoročnog praćenja ispitivanja PV-a faze 3, 7,4 % i 0,9 % bolesnika prijavilo je povišenje vrijednosti lipaze stupnja 3 i stupnja 4. Nisu prijavljeni istodobni znakovi i simptomi pankreatitisa s povišenim vrijednostima lipaze u tih bolesnika.

U ispitivanjima MF-a faze 3, visoke vrijednosti lipaze bile su prijavljene u 18,7 % i 19,3 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi sa 16,6 % i 14,0 % u kontrolnoj skupini u

ispitivanjima COMFORT-I odnosno COMFORT-II. U bolesnika s povišenim vrijednostima lipaze nisu prijavljeni istodobni znakovi i simptomi pankreatitisa.

U *komparativnom razdoblju* ispitivanja faze 3 za akutni GvHD (REACH2), nove ili pogoršane vrijednosti lipaze bile su prijavljene u 19,7 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 12,5 % u skupini koja je primala NDT; odgovarajuća povišenja stupnja 3 (3,1 % naspram 5,1 %) i stupnja 4 (0 % naspram 0,8 %) bila su slična. Tijekom *produženog praćenja* bolesnika liječenih ruksolitinibom, povišene vrijednosti lipaze bile su prijavljene u 32,2 % bolesnika; stupanj 3 i 4 bio je prijavljen u 8,7 % odnosno 2,2 % bolesnika. Povišena lipaza bila je prijavljena u 20,4 % pedijatrijskih bolesnika (stupanj 3 i 4: 8,5 %, odnosno 4,1 %).

U *komparativnom razdoblju* ispitivanja faze 3 za kronični GvHD (REACH3), nove ili pogoršane vrijednosti lipaze bile su prijavljene u 32,1 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 23,5 % u skupini koja je primala NDT; odgovarajuća povišenja stupnja 3 (10,6 % naspram 6,2 %) i stupnja 4 (0,6 % naspram 0 %) bila su slična. Tijekom *produženog praćenja* bolesnika liječenih ruksolitinibom, povišene vrijednosti lipaze bile su prijavljene u 35,9 % bolesnika; stupanj 3 i 4 bio je opažen u 9,5 % odnosno 0,4 % bolesnika. Povišena lipaza bila je prijavljena s manjom učestalošću (20,4 %, stupanj 3 i 4: 3,8 %, odnosno 1,9 %) u pedijatrijskih bolesnika.

Povišeni sistolički krvni tlak
U ključnim kliničkim ispitivanjima MF-a faze 3 prijavljeno je povišenje sistoličkog krvnog tlaka od 20 mmHg ili više u odnosu na početnu vrijednost u 31,5 % bolesnika tijekom barem jednog posjeta u usporedbi s 19,5 % bolesnika koji su primali kontrolnu terapiju. U ispitivanju COMFORT-I (bolesnici s MF-om) srednje povišenje sistoličkog krvnog tlaka od početnog bilo je 0 do 2 mmHg na terapiji ruksolitinibom u usporedbi sa smanjenjem od 2 do 5 mmHg u kraku koji je primao placebo. U ispitivanju COMFORT-II srednje vrijednosti pokazale su neznatne razlike između bolesnika s MF-om liječenih ruksolitinibom i onih koji su primali kontrolnu terapiju.

U razdoblju randomizacije ključnog ispitivanja u bolesnika s PV-om, srednji sistolički krvni tlak povećao se za 0,65 mmHg u skupini koja je primala ruksolitinib naspram smanjenja od 2 mmHg u skupini koja je primala najbolju dostupnu terapiju.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici
Ukupno 106 bolesnika dobi od 2 do < 18 godina s GvHD-om analizirano je za ocjenu sigurnosti: 51 bolesnik (45 bolesnika u ispitivanju REACH4 i 6 bolesnika u REACH2) u ispitivanjima akutnog GvHD-a i 55 bolesnika (45 bolesnika u ispitivanju REACH5 i 10 bolesnika u REACH3) u ispitivanjima kroničnog GvHD-a. Sigurnosni profil opažen u pedijatrijskih bolesnika koji su primali liječenje ruksolitinibom bio je sličan onome opaženom u odraslih bolesnika.

Stariji
Ukupno 29 bolesnika u ispitivanju REACH2 i 25 bolesnika u ispitivanju REACH3 dobi > 65 godina i liječenih ruksolitinibom analizirano je za ocjenu sigurnosti. Općenito, nisu identificirana nova sigurnosna pitanja te je sigurnosni profil u bolesnika > 65 godina općenito konzistentan s profilom bolesnika u dobi od 18 do 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje ruksolitinibom. Jednokratne doze do 200 mg primjenjivale su se uz prihvatljivu akutnu podnošljivost. Opetovane doze više od preporučenih povezane su s

povećanom mijelosupresijom koja uključuje leukopeniju, anemiju i trombocitopeniju. Treba primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju.

Ne očekuje se da će hemodijaliza povećati eliminaciju ruksolitiniba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EJ01.

Mehanizam djelovanja

Ruksolitinib je selektivni inhibitor Janus kinaza (engl. *Janus Associated Kinases*, JAK) JAK1 i JAK2 (IC_{50} vrijednost od 3,3 nM za enzim JAK1, odnosno 2,8 nM za JAK2). One su posrednici kod signalizacije niza citokina i čimbenika rasta koji su važni za hematopoezu i imunološku funkciju.

MF i PV su mijeloproliferativne neoplazme za koje se zna da su povezane s disreguliranom signalizacijom JAK1 i JAK2. Vjeruje se da temelj za disregulaciju uključuje visoke razine cirkulirajućih citokina koje aktiviraju put JAK-STAT, mutacije dobivanja nove funkcije (engl. *gain-of-function*) kao što su JAK2V617F, te zatomljavanje negativnih regulatornih mehanizama. Bolesnici s MF-om pokazuju disreguliranu JAK signalizaciju bez obzira na status mutacije JAK2V617F. Aktivirajuće mutacije u JAK2 (V617F ili ekson 12) nalaze se u > 95 % bolesnika s PV-om.

Ruksolitinib inhibira JAK-STAT signalizaciju i proliferaciju stanica u celularnim modelima o citokinu ovisnih hematoloških zloćudnih bolesti, kao i onu Ba/F3 stanica koje je ekspresija JAK2V617F mutiranog proteina učinila neovisnim o citokinima, uz IC_{50} u rasponu od 80 do 320 nM.

JAK-STAT signalni putovi igraju ulogu u reguliranju razvoja, proliferacije i aktivacije nekoliko vrsta imunosnih stanica važnih za patogenezu GvHD-a.

Farmakodinamički učinci

Ruksolitinib inhibira fosforilaciju STAT3 potaknutu citokinima u punoj krvi zdravih ispitanika, bolesnika s MF-om i bolesnika s PV-om. Ruksolitinib je rezultirao maksimalnom inhibicijom STAT3 fosforilacije 2 sata nakon doze koja se vratila na vrijednost blizu početne nakon 8 sati u zdravih ispitanika i u bolesnika s MF-om, što upućuje na to nema nakupljanja ni osnovne tvari ni aktivnih metabolita.

Početna povišenja upalnih markera povezanih s konstitucionalnim simptomima kao što su TNFα, IL-6 i CRP u ispitanika s MF-om bila su smanjena nakon liječenja ruksolitinibom. Bolesnici s MF-om nisu postali refraktorni na farmakodinamičke učinke liječenja ruksolitinibom tijekom vremena. Slično tome, bolesnici s PV-om također su imali početna povišenja upalnih markera, a ti su se markeri smanjili uslijed liječenja ruksolitinibom.

U osnovnom ispitivanju QT intervala u zdravih ispitanika nije bilo naznaka učinka ruksolitiniba u obliku produljenja QT/QTc intervala pri jednostrukim dozama do supraterapijske doze od 200 mg, što upućuje na to da ruksolitinib nema učinak na srčanu repolarizaciju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Mijelofibroza
Dva randomizirana ispitivanja faze 3 (COMFORT-I i COMFORT-II) bila su provedena u bolesnika s MF-om (primarni MF, MF kao posljedica policitemije vere ili MF kao posljedica esencijalne trombocitemije). U oba ispitivanja bolesnici su imali splenomegaliju, palpabilnu najmanje 5 cm ispod rebrenog luka i kategoriju rizika umjereni-2 ili visoki rizik na temelju kriterija Međunarodne radne

skupine (engl. *International Working Group*, IWG). Početna doza ruksolitiniba temeljila se na broju trombocita. Bolesnici s brojem trombocita ≤ 100 000/mm^3 nisu zadovoljavali kriterije uključenja u ispitivanja COMFORT, ali je 69 bolesnika bilo uključeno u ispitivanje EXPAND, otvoreno ispitivanje faze Ib u kojem se određivala doza u bolesnika s MF-om (primarni MF, MF kao posljedica policitemije vere ili MF kao posljedica esencijalne trombocitemije) i početnim brojem trombocita ≥ 50 000 i < 100 000/mm^3.

COMFORT-I bilo je dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje u 309 bolesnika koji su bili refraktorni na dostupnu terapiju ili nisu bili kandidati za nju. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je udio ispitanika koji su postigli smanjenje ≥ 35 % od početne vrijednosti u volumenu slezene u 24. tjednu mjereno magnetskom rezonancijom (MR) ili kompjuteriziranom tomografijom (CT).

Mjere sekundarnih ishoda uključivale su trajanje održavanja smanjenja ≥ 35 % od početne vrijednosti u volumenu slezene, udio bolesnika koji su imali smanjenje ≥ 50 % u ukupnom zbroju simptoma, promjene u ukupnom zbroju simptoma od početne vrijednosti do 24. tjedna mjereno modificiranim dnevnikom za procjenu simptoma MF-a (engl. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*, MFSAF) v2.0, te opće preživljenje.

COMFORT-II bilo je otvoreno, randomizirano ispitivanje s 219 bolesnika. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za ruksolitinib u odnosu na najbolju dostupnu terapiju. U skupini koja je primala najbolju dostupnu terapiju, 47 % bolesnika primalo je hidroksiureju, a 16 % bolesnika primalo je glukokortikoide. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika koji su postigli smanjenje ≥ 35 % u odnosu na početnu vrijednost u volumenu slezene u 48. tjednu, mjereno MR-om ili CT-om.

Mjere sekundarnih ishoda uključivale su udio bolesnika koji su postigli smanjenje u volumenu slezene ≥ 35 % u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna i trajanje održavanja smanjenja ≥ 35 % od početne vrijednosti volumena slezene.

U COMFORT-I i COMFORT-II, početne demografske karakteristike bolesnika i karakteristike bolesti bile su usporedive između terapijskih skupina.

Tablica 8 Postotak bolesnika sa smanjenjem u volumenu slezene ≥ 35 % od početne vrijednosti u 24. tjednu u COMFORT-I, te u 48. tjednu u COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruksolitinib (N = 155)	Placebo (N = 153)	Ruksolitinib (N = 144)	Najbolja dostupna terapija (N = 72)
Vremenske točke	24. tjedan		48. tjedan	
Broj (%) ispitanika u kojih se volumen slezene smanjio za ≥ 35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 %-tni intervali pouzdanosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	

Značajno viši udio bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib postigao je smanjenje volumena slezene ≥ 35 % u odnosu na početnu vrijednost (Tablica 8) bez obzira na prisutnost ili odsutnost JAK2V617F mutacije (Tablica 9) ili podtipa bolesti (primarni MF, MF kao posljedica policitemije vere, MF kao posljedica esencijalne trombocitemije).

Tablica 9 Postotak bolesnika sa smanjenjem volumena slezene ≥ 35 % u odnosu na početnu vrijednost prema statusu JAK mutacije (sigurnosna skupina)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruksolitinib		Placebo		Ruksolitinib		Najbolja dostupna terapija	
Status JAK mutacije	Pozitivan (N = 113) n (%)	Negativan (N = 40) n (%)	Pozitivan (N = 121) n (%)	Negativan (N = 27) n (%)	Pozitivan (N = 110) n (%)	Negativan (N = 35) n (%)	Pozitivan (N = 49) n (%)	Negativan (N = 20) n (%)
Broj (%) ispitanika u kojih se volumen slezene smanjio za ≥ 35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Vremenska točka	Nakon 24 tjedna				Nakon 48 tjedana			

Vjerojatnost održavanja odgovora slezene (smanjenje ≥ 35 %) na liječenje ruksolitinibom tijekom najmanje 24 tjedna bila je 89 % u COMFORT-I te 87 % u COMFORT-II; 52 % je održalo odgovore slezene tijekom najmanje 48 tjedana u COMFORT-II ispitivanju.

U ispitivanju COMFORT-I, 45,9 % ispitanika u skupini koja je primala ruksolitinib postiglo je poboljšanje ≥ 50 % u odnosu na početnu vrijednosti u ukupnom zbroju simptoma u 24. tjednu (mjereno pomoću dnevnika MFSAF v2.0), u usporedbi s 5,3 % u placebo skupini ($p < 0,0001$ koristeći hi-kvadrat test). Srednja vrijednost promjene u općem zdravstvenom statusu u 24. tjednu, mjereno pomoću EORTC QLQ C30, bila je +12,3 za ruksolitinib i -3,4 za placebo ($p < 0,0001$).

U ispitivanju COMFORT-I, nakon medijana praćenja od 34,3 mjeseca, stopa smrtnosti u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala ruksolitinib bila je 27,1 % naspram 35,1 % u bolesnika randomiziranih na placebo; HR 0,687; 95 % CI: 0,459; 1,029; $p = 0,0668$.

U ispitivanju COMFORT-I, nakon medijana praćenja od 61,7 mjeseci, stopa smrtnosti u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala ruksolitinib bila je 44,5 % (69 od 155 bolesnika) naspram 53,2 % (82 od 154) u bolesnika randomiziranih na placebo. U ruksolitinib skupini opaženo je 31 %-tno smanjenje rizika od smrti u odnosu na placebo (HR 0,69; 95 % CI: 0,50; 0,96; $p = 0,025$).

U ispitivanju COMFORT-II, nakon medijana praćenja od 34,7 mjeseci, stopa smrtnosti u bolesnika randomiziranih na ruksolitinib bila je 19,9 % naspram 30,1 % u bolesnika randomiziranih na najbolju dostupnu terapiju (NDT); HR 0,48; 95 % CI: 0,28; 0,85; $p = 0,009$. U oba ispitivanja niže stope smrtnosti prijavljene u skupini koja je primala ruksolitinib bile su uglavnom uzrokovane rezultatima dobivenima u podskupinama s mijelofibrozom nakon policitemije vere i mijelofibrozom nakon esencijalne trombocitemije.

U ispitivanju COMFORT-II, nakon medijana praćenja od 55,9 mjeseci, stopa smrtnosti u bolesnika randomiziranih na ruksolitinib bila je 40,4 % (59 od 146 bolesnika) naspram 47,9 % (35 od 73 bolesnika) u bolesnika randomiziranih na najbolju dostupnu terapiju (NDT). U skupini koja je primala ruksolitinib opaženo je 33 %-tno smanjenje rizika od smrti u odnosu na skupinu koja je primala NDT (HR 0,67; 95 % CI: 0,44; 1,02; $p = 0,062$).

Policitemija vera
Randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje faze 3 (RESPONSE) bilo je provedeno na 222 bolesnika s PV-om koji su imali otpornost na hidroksiureju ili je nisu podnosili, definirano temeljem objavljenih kriterija međunarodne radne skupne Europske mreže za leukemiju (engl.

European LeukemiaNet, ELN). U skupinu koja je primala ruksolitinib bilo je randomizirano 110 bolesnika, a u skupinu koja je primala NDT 112 bolesnika. Početna doza ruksolitiniba bila je 10 mg dvaput na dan. Doze su zatim bile prilagođene u svakog bolesnika pojedinačno na temelju podnošljivosti i djelotvornosti uz najveću dozu od 25 mg dvaput na dan. NDT je odabrao ispitivač posebno za svakog bolesnika, a uključivao je hidroksiureju (59,5 %), interferon/pegilirani interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) i promatranje (15,3 %).

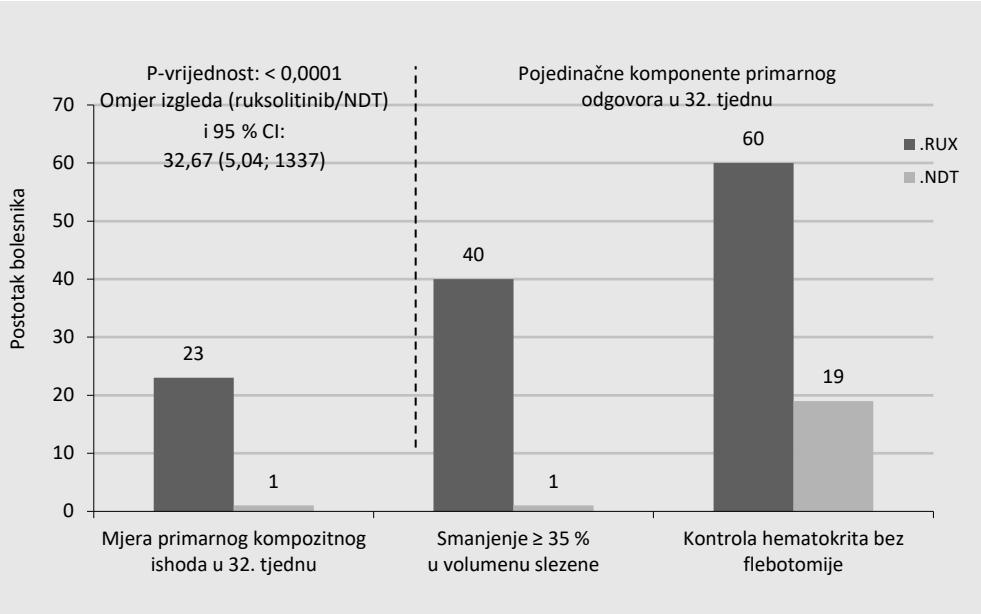
Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su usporedive između dviju terapijskih skupina. Medijan dobi bio je 60 godina (raspon 33 do 90 godina). Bolesnici u skupini koja je primala ruksolitinib imali su dijagnozu PV-a tijekom medijana od 8,2 godine i prethodno su primali hidroksiureju tijekom medijana od otprilike 3 godine. Većina bolesnika (> 80 %) primila je najmanje dvije flebotomije u posljednja 24 tjedna prije probira. Komparativni podaci o dugoročnom preživljenju i incidenciji komplikacija bolesti nedostaju.

Mjera primarnog kompozitnog ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli i odsutnost prikladnosti za flebotomiju (kontrola hematokrita) i smanjenje ≥ 35 % u volumenu slezene u 32. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Prikladnost za flebotomiju bila je definirana kao potvrđeni hematokrit > 45 %, tj. najmanje 3 postotna boda viši od hematokrita dobivenog na početku ili potvrđeni hematokrit > 48 %, ovisno o tome koji je bio niži. Ključne mjere sekundarnih ishoda uključivali su udio bolesnika koji su postigli mjeru primarnog ishoda i nisu imali progresiju do 48. tjedna, kao i udio bolesnika koji su postigli potpunu hematološku remisiju do 32. tjedna.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj i veći udio bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib postigao je mjeru primarnog kompozitnog ishoda i svaku od njegovih pojedinačnih komponenti. Značajno više bolesnika liječenih ruksolitinibom (23 %) postiglo je primarni odgovor ($p < 0,0001$) u usporedbi s NDT-om (0,9 %). Kontrola hematokrita bila je postignuta u 60 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 18,8 % bolesnika u skupini koja je primala NDT, a smanjenje ≥ 35 % u volumenu slezene postignuto je u 40 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib u usporedbi s 0,9 % bolesnika u skupini koja je primala NDT (Slika 1).

Obje ključne mjere sekundarnih ishoda također su ispunjene. Udio bolesnika koji su postigli kompletnu hematološku remisiju bio je 23,6 % na ruksolitinibu u usporedbi s 8,0 % na NDT-u ($p = 0,0013$), a udio bolesnika koji su postigli trajan primarni odgovor u 48. tjednu bio je 20 % na terapiji ruksolitinibom i 0,9 % na terapiji NDT-om ($p < 0,0001$).

Slika 1 Bolesnici koji su postigli mjeru primarnog ishoda i komponente mjere primarnog ishoda u 32. tjednu



Opterećenje simptomima bilo je procijenjeno pomoću ukupnog zbroja simptoma (UZS) u elektroničkom dnevniku za bolesnike MPN-SAF koji se sastojao od 14 pitanja. U 32. tjednu 49 % odnosno 64 % bolesnika liječenih ruksolitinibom postiglo je smanjenje ≥ 50 % u UZS-14 odnosno UZS-5, u usporedbi sa samo 5 % odnosno 11 % bolesnika na NDT-u.

Percepcija koristi liječenja mjerena je upitnikom o bolesnikovom općem dojmu o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*, PGIC). Poboljšanje već četiri tjedna nakon početka liječenja je prijavilo 66 % bolesnika liječenih ruksolitinibom u usporedbi s 19 % liječenih NDT-om. Poboljšanje u percepciji koristi liječenja također je bilo veće u bolesnika liječenih ruksolitinibom u 32. tjednu (78 % naspram 33 %).

U 80. tjednu i 256. tjednu nakon randomizacije su provedene dodatne analize u RESPONSE ispitivanju radi procjene trajanja odgovora. Od 25 bolesnika koji su postigli primarni odgovor u 32. tjednu, 3 bolesnika je napredovalo do 80. tjedna te 6 bolesnika do 256. tjedna. Vjerojatnost zadržavanja odgovora od 32. do 80. i 256. tjedna bila je 92 % odnosno 74 % (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10 Trajanje primarnog odgovora u ispitivanju RESPONSE

	32. tjedan	80. tjedan	256. tjedan
Primarni odgovor postignut u 32. tjednu* n/N (%)	25/110 (23 %)	np	np
Bolesnici koji su zadržali primarni odgovor	np	22/25	19/25
Vjerojatnost zadržavanja primarnog odgovora	np	92 %	74 %
* Prema kriterijima mjere kompozitnog ishoda primarnog odgovora: odsutnost prikladnosti za flebotomiju (kontrola hematokrita) i smanjenje ≥ 35 % volumena slezene u odnosu na početnu vrijednost. np: nije primjenjivo			

Drugo randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje faze 3b (RESPONSE 2) bilo je provedeno na 149 bolesnika s PV-om koji su bili otporni na hidroksiureju ili je nisu podnosili, ali bez palpabilne splenomegalije. Mjera primarnog ishoda definirana kao udio bolesnika koji su postigli kontrolu hematokrita (odsutnost prikladnosti za flebotomiju) u 28. tjednu je postignuta (62,2 % u skupini koja je primala ruksolitinib u odnosu na 18,7 % u skupini koja je primala najbolju dostupnu terapiju). Ključna mjera sekundarnog ishoda definirana kao udio bolesnika koji su postigli kompletnu hematološku remisiju u 28. tjednu je također postignuta (23,0 % u skupini koja je primala ruksolitinib u odnosu na 5,3 % u skupini koja je primala najbolju dostupnu terapiju).

Bolest presatka protiv primatelja
Dva randomizirana, otvorena, multicentrična ispitivanja faze 3 istraživala su ruksolitinib u bolesnika u dobi od 12 i više godina s akutnim GvHD-om (REACH2) i kroničnim GvHD-om (REACH3) nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (aloTKMS) i nedostatnog odgovora na kortikosteroide i/ili druge sistemske terapije. Početna doza ruksolitiniba bila je 10 mg dvaput na dan.

Akutna bolest presatka protiv primatelja
U ispitivanju REACH2, 309 bolesnika s akutnim GvHD-om refraktornim na kortikosteroide, stupnja II do IV, bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za ruksolitinib ili NDT. Bolesnici su bili stratificirani prema težini akutnog GvHD-a u vrijeme randomizacije. Refraktornost na kortikosteroide utvrđena je kad su bolesnici imali progresiju nakon najmanje 3 dana, kad nisu postigli odgovor nakon 7 dana ili nakon neuspješnog postupnog smanjivanja doze kortikosteroida.

NDT je odabran od strane ispitivača za svakog bolesnika pojedinačno, a uključivao je antitimocitni globulin (ATG), izvantjelesnu fotoferezu (engl. *extracorporeal photopheresis*, ECP), mezenhimalne stromalne stanice (engl. *mesenchymal stromal cells,* MSC), metotreksat u niskoj dozi (engl.

methotrexate, MTX), mofetilmikofenolat (MMF), mTOR inhibitore (everolimus ili sirolimus), etanercept ili infliksimab.

Uz ruksolitinib ili NDT, bolesnici su mogli primiti standardno suportivno liječenje kod alogene transplantacije matičnih stanica uključujući antiinfektivne lijekove i transfuzijsku potporu. Ruksolitinib je bio dodatna terapija uz nastavak primjene kortikosteroida i/ili inhibitora kalcineurina (CNI) poput ciklosporina ili takrolimusa i/ili terapije topikalnim ili inhalacijskim kortikosteroidima prema smjernicama ustanove.

Bolesnici koji su primili jednu prethodnu sistemsku terapiju osim kortikosteroida ili CNI-ja za akutni GvHD, bili su prikladni za uključivanje u ispitivanje. Uz kortikosteroide i CNI, bilo je dopušteno nastaviti s prethodnim sistemskim lijekom za akutni GvHD samo ako se koristio za profilaksu akutnog GvHD-a (tj. ako je započet prije dijagnoze akutnog GvHD-a) u skladu s uobičajenom medicinskom praksom.

Bolesnici na NDT-u mogli su prijeći na ruksolitinib nakon 28. dana ako su ispunjavali sljedeće kriterije:

- Nisu odgovarali definiciji odgovora za mjeru primarnog ishoda (kompletan odgovor [engl. *complete response*, CR] ili djelomičan odgovor [engl. *partial response*, PR]) 28. dana; ILI
- Izgubili su odgovor nakon toga i ispunjavali kriterije za progresiju, mješoviti odgovor ili izostanak odgovora, zbog čega je bila potrebna nova dodatna sistemska imunosupresivna terapija za akutni GvHD, TE
- Nisu imali znakove/simptome kroničnog GvHD-a.

Postupno smanjenje doze ruksolitiniba bilo je dopušteno nakon posjeta 56. dana za bolesnike s odgovorom na liječenje.

Početna demografska obilježja i obilježja bolesti bila su uravnotežena između dviju terapijskih skupina. Medijan dobi bio je 54 godine (raspon 12 do 73 godine). Ispitivanje je uključivalo 2,9 % adolescenata, 59,2 % muških bolesnika i 68,9 % bolesnika bijele rase. Većina uključenih bolesnika imala je zloćudnu podležeću bolest.

Težina akutnog GvHD-a bila je stupnja II u 34 %, stupnja III u 46 % te stupnja IV u 20 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib, odnosno stupnja II u 34 %, stupnja III u 47 % te stupnja IV u 19 % bolesnika u skupini koja je primala NDT.

Razlozi za nedostatne odgovore bolesnika na liječenje kortikosteroidima u skupinama koje su primale ruksolitinib i NDT bili su i) neuspjeh u postizanju odgovora nakon 7 dana liječenja kortikosteroidima (46,8 % odnosno 40,6 %), ii) neuspješno postupno smanjivanje doze kortikosteroida (30,5 % odnosno 31,6 %) ili iii) progresija bolesti nakon 3 dana liječenja (22,7 % odnosno 27,7 %).

Među svim bolesnicima, organi najčešće zahvaćeni akutnim GvHD-om bili su koža (54,0 %) i donji dio probavnog sustava (68,3 %). Više je bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib imalo akutni GvHD koji je uključivao kožu (60,4 %) i jetru (23,4 %), u usporedbi sa skupinom koja je primala NDT (koža: 47,7 % i jetra: 16,1 %).

Najučestalije korištene prethodne sistemske terapije za akutni GvHD bile su kortikosteroidi+CNI-jevi (49,4 % u skupini koja je primala ruksolitinib i 49,0 % u skupini koja je primala NDT).

Mjera primarnog ishoda bila je stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) 28. dana, definirana kao udio bolesnika u svakoj skupini s potpunim odgovorom (CR) ili djelomičnim odgovorom (PR) bez zahtjeva za dodatnim sistemskim terapijama zbog ranije progresije, mješovitog odgovora ili izostanka odgovora na temelju procjene ispitivača prema kriterijima autora Harris i sur. (2016.).

Ključna mjera sekundarnog ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli CR ili PR 28. dana i održali CR ili PR do 56. dana.

REACH2 ispunio je svoj primarni cilj. ORR 28. dana liječenja bio je viši u skupini koja je primala ruksolitinib (62,3 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala NDT (39,4 %). Postojala je statistički značajna razlika između terapijskih skupina (stratificirani Cochrane-Mantel-Haenszel test p < 0,0001, dvostrani, OR: 2,64; 95 % CI: 1,65; 4,22).

Ujedno je bio i veći udio bolesnika s potpunim odgovorom u skupini koja je primala ruksolitinib (34,4 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala NDT (19,4 %).

ORR 28. dana bio je 76 % za GvHD stupnja II, 56 % za GvHD stupnja III i 53 % za GvHD stupnja IV u skupini koja je primala ruksolitinib, te 51 % za GvHD stupnja II, 38 % za GvHD stupnja III i 23 % za GvHD stupnja IV u skupini koja je primala NDT.

Među bolesnicima bez odgovora 28. dana u skupinama koje su primale ruksolitinib odnosno NDT, 2,6 % odnosno 8,4 % imalo je progresiju bolesti.

Ukupni rezultati prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11 Ukupna stopa odgovora 28. dana u ispitivanju REACH2

	Ruksolitinib N = 154		**NDT N = 155**	
	n (%)	**95 % CI**	**n (%)**	**95 % CI**
Ukupni odgovor	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95 % CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-vrijednost (2-strana)	p < 0,0001			
Potpuni odgovor	53 (34,4)		30 (19,4)	
Djelomični odgovor	43 (27,9)		31 (20,0)	

Ispitivanje je ispunilo svoju ključnu mjeru sekundarnog ishoda na temelju primarne analize podataka. Dugotrajni ORR 56. dana bio je 39,6 % (95 % CI: 31,8; 47,8) u skupini koja je primala ruksolitinib i 21,9 % (95 % CI: 15,7; 29,3) u skupini koja je primala NDT. Postojala je statistički značajna razlika između dviju terapijskih skupina (OR: 2,38; 95 % CI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). Udio bolesnika s CR-om bio je 26,6 % u skupini koja je primala ruksolitinib naspram 16,1 % u skupini koja je primala NDT. Ukupno je 49 bolesnika (31,6 %) prvobitno randomiziranih na NDT prešlo u skupinu koja je primala ruksolitinib.

Kronična bolest presatka protiv primatelja
U ispitivanju REACH3, 329 bolesnika s umjerenim do teškim kroničnim GvHD-om refraktornim na kortikosteroide bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za ruksolitinib ili NDT. Bolesnici su bili stratificirani prema težini kroničnog GvHD-a u vrijeme randomizacije. Refraktornost na kortikosteroide bila je utvrđena kad je u bolesnika izostao odgovor ili je došlo do progresije bolesti nakon 7 dana, ili kad im je bolest ustrajala 4 tjedna ili su dvaput imali neuspješni pokušaj postupnog smanjenja doze kortikosteroida.

NDT je odabran od strane ispitivača za svakog bolesnika pojedinačno te je uključivao izvantjelesnu fotoferezu (ECP), metotreksat u niskoj dozi (MTX), mofetilmikofenolat (MMF), mTOR inhibitore (everolimus ili sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib ili ibrutinib.

Uz ruksolitinib ili NDT, bolesnici su mogli primiti standardno suportivno liječenje kod alogene transplantacije matičnih stanica uključujući antiinfektivne lijekove i transfuzijsku potporu. Kontinuirana primjena kortikosteroida i CNI-jeva poput ciklosporina ili takrolimusa i terapije topikalnim ili inhalacijskim kortikosteroidima bila je dopuštena prema smjernicama ustanove.

Bolesnici koji su primili jednu prethodnu sistemsku terapiju osim kortikosteroida i/ili CNI-ja za kronični GvHD bili su prikladni za uključivanje u ispitivanje. Uz kortikosteroide i CNI bilo je

dopušteno nastaviti s prethodnim sistemskim lijekom za kronični GvHD samo ako se koristio za profilaksu kroničnog GvHD-a (tj. ako je započet prije dijagnoze kroničnog GvHD-a) u skladu s uobičajenom medicinskom praksom.

Bolesnici na NDT-u mogli su prijeći na ruksolitinib u 169. danu te nakon toga zbog progresije bolesti, mješovitog odgovora ili nepromijenjenog odgovora, zbog toksičnosti NDT-a ili zbog rasplamsavanja kroničnog GvHD-a (engl. *chronic GvHD flare*).

Djelotvornost u bolesnika koji prijeđu iz aktivnog akutnog GvHD-a u kronični GvHD bez postupnog smanjenja doze kortikosteroida i bilo koje sistemske terapije nije poznata. Djelotvornost kod akutnog i kroničnog GvHD-a nakon infuzije donorskih limfocita (DLI) i u bolesnika koji nisu podnosili liječenje steroidima nije poznata.

Postupno smanjenje doze ruksolitiniba bilo je dopušteno nakon kontrole 169. dana.

Početna demografska obilježja i obilježja bolesti bila su uravnotežena između dviju terapijskih skupina. Medijan dobi bio je 49 godina (raspon 12 do 76 godina). Ispitivanje je uključivalo 3,6 % adolescenata, 61,1 % muških bolesnika i 75,4 % bolesnika bijele rase. Većina uključenih bolesnika imala je zloćudnu podležeću bolest.

Težina prilikom dijagnoze kroničnog GvHD-a refraktornog na kortikosteroide bila je uravnotežena između dviju terapijskih skupina, pri čemu je 41 % odnosno 45 % bilo umjereno, a 59 % odnosno 55 % bilo teško, u skupinama koje su primale ruksolitinib odnosno NDT.

Nedostatan odgovor bolesnika na kortikosteroide u skupinama koje su primale ruksolitinib i NDT bio je karakteriziran i) izostankom odgovora ili progresije bolesti nakon liječenja kortikosteroidima tijekom najmanje 7 dana pri 1 mg/kg/dan ekvivalenata prednizona (37,6 % odnosno 44,5 %), ii) ustrajnošću bolesti nakon 4 tjedna pri 0,5 mg/kg/dan (35,2 % odnosno 25,6 %), ili iii) ovisnošću o kortikosteroidima (27,3 % odnosno 29,9 %).

Među svim bolesnicima, 73 % i 45 % imalo je zahvaćenu kožu i pluća u skupini koja je primala ruksolitinib, u usporedbi sa 69 % i 41 % u skupini koja je primala NDT.

Najučestalije korištene prethodne sistemske terapije za kronični GvHD bile su sami kortikosteroidi (43 % u skupini koja je primala ruksolitinib i 49 % u skupini koja je primala NDT) te kortikosteroidi+CNI-jevi (41 % bolesnika u skupini koja je primala ruksolitinib i 42 % u skupini koja je primala NDT).

Mjera primarnog ishoda bio je ORR u 169. danu, definiran kao udio bolesnika u svakoj skupini s CR-om ili PR-om bez potrebe za dodatnim sistemskim terapijama zbog ranije progresije, mješovitog odgovora ili izostanka odgovora na temelju ispitivačeve procjene prema kriterijima Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH).

Ključna mjera sekundarnog ishoda bila je preživljenje bez neuspjeha (engl. *failure free survival*, FFS), mjera kompozitnog ishoda vremena do događaja, uključujući najraniji od sljedećih događaja: i) relaps ili povratak podležeće bolesti ili smrt zbog podležeće bolesti, ii) smrtnost bez relapsa, ili iii) dodavanje ili uvođenje druge sistemske terapije za kronični GvHD.

REACH3 ispunio je svoj primarni cilj. U vrijeme primarne analize (zaključni datum prikupljanja podataka: 8. svibnja 2020.), ORR u 24. tjednu bio je viši u skupini koja je primala ruksolitinib (49,7 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala NDT (25,6 %). Postojala je statistički značajna razlika između terapijskih skupina (stratificirani Cochrane-Mantel-Haenszel test $p < 0,0001$, dvostrani, OR: 2,99; 95 % CI: 1,86; 4,80). Rezultati su prikazani u Tablici 12.

Među bolesnicima bez odgovora u 169. danu u skupinama koje su primale ruksolitinib odnosno NDT, 2,4 % odnosno 12,8 %, imalo je progresiju bolesti.

Tablica 12 Ukupna stopa odgovora u 169. danu u ispitivanju REACH3

	Ruksolitinib N = 165		**NDT N = 164**	
	n (%)	**95 % CI**	**n (%)**	**95 % CI**
Ukupni odgovor	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95 % CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-vrijednost (2-strana)	p < 0,0001			
Potpuni odgovor	11 (6,7)		5 (3,0)	
Djelomični odgovor	71 (43,0)		37 (22,6)	

Ključna mjera sekundarnog ishoda, FFS, pokazala je statistički značajno smanjenje rizika od 63 % za ruksolitinib naspram NDT-a (HR: 0,370; 95 % CI: 0,268; 0,510; p < 0,0001). Nakon 6 mjeseci, većina događaja FFS-a bila je „dodavanje ili uvođenje druge sistemske terapije za kronični GvHD" (vjerojatnost tog događaja iznosila je 13,4 % za skupinu koja je primala ruksolitinib i 48,5 % za skupinu koja je primala NDT). Rezultati za „relaps podležeće bolesti" i „smrtnost bez relapsa" (engl. *non-relapse mortality*, NRM) iznosili su 2,46 % naspram 2,57 % i 9,19 % naspram 4,46 % za skupinu koja je primala ruksolitinib odnosno NDT. Gledajući samo NRM, nije primijećena razlika kumulativne incidencije između terapijskih skupina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ruksolitinib u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje MF-a i PV-a. U pedijatrijskih bolesnika s GvHD-om starijih od 2 godine, sigurnost i djelotvornost ruksolitiniba potkrijepljene su dokazima iz randomiziranih ispitivanja faze 3 REACH2 i REACH3 te iz otvorenih ispitivanja faze 2 s jednom skupinom, REACH4 i REACH5 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Dizajn s jednom skupinom ne izdvaja doprinos ruksolitiniba ukupnoj djelotvornosti.

Akutna bolest presatka protiv primatelja
U ispitivanju REACH4, 45 pedijatrijskih bolesnika s akutnim GvHD-om stupnja II do IV liječeno je ruksolitinibom i kortikosteroidima +/– CNI-jevima da bi se procijenile sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika ruksolitiniba. Bolesnici su bili uključeni u 4 skupine na temelju dobi (skupina 1 [≥ 12 godina do < 18 godina, N = 18], skupina 2 [≥ 6 godina do < 12 godina, N = 12], skupina 3 [≥ 2 godine do < 6 godina, N = 15] i skupina 4 [≥ 28 dana do < 2 godine, N = 0]). Ispitivane doze bile su 10 mg dvaput na dan za skupinu 1, 5 mg dvaput na dan za skupinu 2 i 4 mg/m^2 dvaput na dan za skupinu 3, a bolesnici su liječeni 24 tjedna ili do obustave liječenja. Ruksolitinib se primjenjivao kao tableta od 5 mg ili kao kapsula/oralna otopina za pedijatrijske bolesnike u dobi < 12 godina.

Bolesnici su bili uključeni sa statusom bolesti refraktorne na steroide ili prethodno neliječene bolesti. Bolesnici su se smatrali refraktornim na steroide prema institucionalnim kriterijima ili prema odluci liječnika u slučaju da institucionalni kriteriji nisu bili dostupni te im je bilo dopušteno najviše jedno dodatno prethodno sistemsko liječenje akutnog GvHD-a uz kortikosteroide. Smatralo se da bolesnici prethodno nisu bili liječeni ako prije toga nisu primili nikakvo sistemsko liječenje za akutni GvHD (osim prethodne sistemske kortikosteroidne terapije metilprednizolonom ili ekvivalentom tijekom najviše 72 sata nakon pojave akutnog GvHD-a). Uz ruksolitinib, bolesnici su bili liječeni sistemskim kortikosteroidima i/ili CNI-jem (ciklosporinom ili takrolimusom), a terapije topikalnim kortikosteroidima također su bile dopuštene prema institucionalnim smjernicama. U ispitivanju REACH4, 40 bolesnika (88,9 %) istodobno su primala CNI-jeve. Bolesnici su također mogli primati standardnu potpornu skrb za alogenu transplantaciju matičnih stanica, uključujući antiinfektivne lijekove i transfuzijsku potporu. Primjenu ruksolitiniba trebalo je prekinuti u slučaju izostanka odgovora na liječenje akutnog GvHD-a do 28. dana.

Postupno smanjivanje doze ruksolitiniba bilo je dopušteno nakon posjeta 56. dana.

Muški su bolesnici činili 62,2 % (n = 28), a ženski 37,8 % (n = 17) bolesnika. Ukupno je 27 bolesnika (60 %) imalo zloćudnu podležeću bolest, najčešće leukemiju (26 bolesnika, 57,8 %). Među 45 pedijatrijskih bolesnika uključenih u REACH4, 13 (28,9 %) je imalo prethodno neliječeni akutni GvHD, a 32 (71,1 %) je imalo akutni GvHD refraktoran na steroide. Na početku je 64,4 % bolesnika imalo akutni GvHD stupnja II, 26,7 % stupnja III, a 8,9 % stupnja IV.

Ukupna stopa odgovora (ORR) u 28. danu (mjera primarnog ishoda u pogledu djelotvornosti) u ispitivanju REACH4 bila je 84,4 % (90 % CI: 72,8; 92,5) u svih bolesnika, uz CR u 48,9 % bolesnika i PR u 35,6 % bolesnika. Što se tiče statusa prije liječenja, ORR u 28. danu bio je 90,6 % u bolesnika refraktornih na steroide (SR).

Stopa dugotrajnog ORR-a u 56. danu (ključna mjera sekundarnog ishoda) mjerena udjelom bolesnika koji su postigli CR ili PR u 28. danu i održali CR ili PR u 56. danu bila je 66,7 % u svih bolesnika u ispitivanju REACH4 te 68,8 % u SR bolesnika.

Kronična bolest presatka protiv primatelja
U ispitivanju REACH5, 45 pedijatrijskih bolesnika s umjerenim ili teškim kroničnim GvHD-om liječeno je ruksolitinibom i kortikosteroidima +/– CNI-jevima da bi se procijenile sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika ruksolitiniba. Bolesnici su bili uključeni u 4 skupine na temelju dobi (skupina 1 [≥ 12 godina do < 18 godina, N = 22], skupina 2 [≥ 6 godina do < 12 godina, N = 16], skupina 3 [≥ 2 godine do < 6 godina, N = 7] i skupina 4 [≥ 28 dana do < 2 godine, N = 0]). Ispitivane doze bile su 10 mg dvaput na dan za skupinu 1, 5 mg dvaput na dan za skupinu 2 i 4 mg/m^2 dvaput na dan za skupinu 3, a bolesnici su liječeni 39 ciklusa/156 tjedana ili do obustave liječenja. Ruksolitinib se primjenjivao kao tableta od 5 mg ili kao oralna otopina za pedijatrijske bolesnike u dobi < 12 godina.

Bolesnici su bili uključeni sa statusom bolesti refraktorne na steroide ili prethodno neliječene bolesti. Bolesnici su se smatrali refraktornima na steroide prema institucionalnim kriterijima ili prema odluci liječnika u slučaju da institucionalni kriteriji nisu bili dostupni te im je bilo dopušteno dodatno prethodno sistemsko liječenje kroničnog GvHD-a uz kortikosteroide. Smatralo se da bolesnici prethodno nisu bili liječeni ako prije toga nisu primili nikakvo sistemsko liječenje za kronični GvHD (osim prethodne sistemske kortikosteroidne terapije metilprednizolonom ili ekvivalentom tijekom najviše 72 sata nakon pojave kroničnog GvHD-a). Uz ruksolitinib, bolesnici su nastavili uzimati sistemske kortikosteroide i/ili CNI (ciklosporin ili takrolimus) te topikalnu terapiju kortikosteroidima prema institucionalnim smjernicama. U ispitivanju REACH5, 23 bolesnika (51,1 %) istodobno su primala CNI-jeve. Bolesnici su također mogli primati standardnu potpornu skrb za alogenu transplantaciju matičnih stanica, uključujući antiinfektivne lijekove i transfuzijsku potporu. Liječenje ruksolitinibom trebalo je prekinuti u slučaju izostanka odgovora na kronično liječenje GvHD-om 169. dana.

Postupno smanjivanje doze ruksolitiniba bilo je dopušteno nakon posjeta 169. dana.

Muški bolesnici činili su 64,4 % (n = 29), a ženski 35,6 % (n = 16) bolesnika, pri čemu je 30 bolesnika (66,7 %) prije transplantacije imalo zloćudnu podležeću bolest u anamnezi, najčešće leukemiju (27 bolesnika, 60 %).

Među 45 pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanje REACH5, 17 (37,8 %) bili su bolesnici s kroničnim GvHD-om koji prethodno nisu bili liječeni, a 28 (62,2 %) bili su bolesnici sa SR kroničnim GvHD-om. Bolest je bila teška u 62,2 % bolesnika, a umjerena u 37,8 % bolesnika. U 31 bolesnika (68,9 %) bila je zahvaćena koža, u 18 (40 %) bila su zahvaćena usta, a u 14 (31,1 %) bila su zahvaćena pluća.

ORR u 169. danu (mjera primarnog ishoda u pogledu djelotvornosti) iznosio je 40 % (90 % CI: 27,7; 53,3) u svih pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju REACH5 te 39,3 % u SR bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ruksolitinib je spoj skupine 1 prema biofarmaceutskom sustavu klasifikacije djelatnih tvari (engl. *Biopharmaceutical Classification System*, BCS), visoke permeabilnosti, visoke topivosti i brzog otapanja. U kliničkim ispitivanjima ruksolitinib se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, pri čemu je najviša koncentracija u plazmi (C_{max}) bila postignuta otprilike 1 sat nakon uzimanja doze. Na temelju ispitivanja masene bilance u ljudi, peroralna apsorpcija ruksolitiniba, koja obuhvaća ruksolitinib ili metabolite koji se stvaraju uslijed prvog prolaska kroz jetru, je 95 % ili veća. Srednja vrijednost C_{max} i ukupna izloženost (AUC) ruksolitinibu razmjerno su se povećale u rasponu jednostruke doze od 5 do 200 mg. Nije bilo klinički relevantne promjene u farmakokinetici ruksolitiniba po primjeni obroka s visokim udjelom masnoća. Srednja vrijednost C_{max} bila je umjereno smanjena (24 %), dok je srednja vrijednost AUC bila gotovo nepromijenjena (povećanje od 4 %) po uzimanju doze uz obrok s visokim udjelom masnoće.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 75 litara u bolesnika s MF-om i PV-om, 67,5 litara u adolescentnih i odraslih bolesnika s akutnim GvHD-om i 60,9 litara u adolescentnih i odraslih bolesnika s kroničnim GvHD-om. Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 30 litara u pedijatrijskih bolesnika s akutnim ili kroničnim GvHD-om i površinom tijela (engl. *body surface area*, BSA) manjom od 1 m^2. Pri klinički relevantnim koncentracijama ruksolitiniba, *in vitro* vezanje na proteine plazme iznosi otprilike 97 %, većinom na albumin. Ispitivanje autoradiografije cijelog tijela u štakora pokazalo je da ruksolitinib ne prodire kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Ruksolitinib se uglavnom metabolizira putem CYP3A4 (> 50 %), uz dodatni doprinos CYP2C9. Ishodišni spoj je dominantni entitet u ljudskoj plazmi, koji predstavlja otprilike 60 % materijala povezanog s lijekom u cirkulaciji. Dva glavna i aktivna metabolita prisutna su u plazmi i predstavljaju 25 % i 11 % AUC-a početne tvari. Ti metaboliti imaju polovicu do petinu farmakološke aktivnosti koju posjeduje početna tvar na JAK. Ukupni zbroj svih aktivnih metabolita doprinosi do 18 % ukupne farmakodinamike ruksolitiniba. Pri klinički relevantnim koncentracijama, ruksolitinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 i nije snažan induktor CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 na temelju *in vitro* ispitivanja. *In vitro* podaci upućuju na to da bi ruksolitinib mogao inhibirati P-gp i BCRP.

Eliminacija

Ruksolitinib se uglavnom eliminira putem metabolizma. Srednje poluvrijeme eliminacije ruksolitiniba je otprilike 3 sata. Nakon jednokratne peroralne doze [^{14}C]-označenog ruksolitiniba u zdravih odraslih ispitanika, eliminacija je uglavnom bila putem metabolizma, pri čemu je 74 % radioaktivnosti bilo izlučeno u mokraću te 22 % putem stolice. Nepromijenjena početna tvar činila je manje od 1 % izlučene ukupne radioaktivnosti.

Linearnost/nelinearnost

Proporcionalnost doze dokazana je u ispitivanjima s jednokratnim i višekratnim dozama.

Posebne populacije

Utjecaj dobi, spola ili rase
Na temelju ispitivanja u zdravih ispitanika nisu bile primijećene relevantne razlike u farmakokinetici ruksolitiniba s obzirom na spol i rasu.

Populacijska farmakokinetika
U ocjenjivanju populacijske farmakokinetike u bolesnika s MF-om nije bilo očite veze između peroralnog klirensa i bolesnikove dobi ili rase. Predviđeni peroralni klirens bio je 17,7 l/h u žena te 22,1 l/h u muškaraca, uz varijabilnost između ispitanika s MF-om od 39 %. Klirens je bio 12,7 l/h u bolesnika s PV-om, uz varijabilnost između ispitanika od 42 % te nije bilo očite povezanosti između peroralnog klirensa i spola, bolesnikove dobi ili rase, temeljeno na procjeni populacijske farmakokinetike u bolesnika s PV-om. Klirens je bio 10,4 l/h u adolescentnih i odraslih bolesnika s akutnim GvHD-om i 7,8 l/h u adolescentnih i odraslih bolesnika s kroničnim GvHD-om, uz 49 % varijabilnosti među ispitanicima. U pedijatrijskih bolesnika s akutnim ili kroničnim GvHD-om i BSA-om manjim od 1 m^2, klirens je bio između 6,5 i 7 l/h. Na temelju ocjene populacijske farmakokinetike u bolesnika s GvHD-om nije bilo očite veze između peroralnog klirensa i spola, bolesnikove dobi ili rase. Pri dozi od 10 mg dvaput na dan izloženost je bila povećana u bolesnika s GvHD-om s manjim BSA-om. U bolesnika s BSA-om od 1 m^2, 1,25 m^2 i 1,5 m^2, predviđena srednja izloženost (AUC) iznosila je 31 %, 22 % i 12 % više nego u prosječne odrasle osobe (1,79 m^2).

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika ruksolitiniba u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 18 godina s MF-om i PV-om nije ustanovljena.

Kao i u odraslih bolesnika s GvHD-om, ruksolitinib se brzo apsorbirao nakon peroralne primjene u pedijatrijskih bolesnika s GvHD-om. Doziranjem u djece u dobi od 6 do 11 godina u dozi od 5 mg dvaput na dan postignuta je izloženost usporediva dozi od 10 mg dvaput na dan u adolescenata i odraslih s akutnim i kroničnim GvHD-om, što potvrđuje pristup usklađivanja izloženosti primijenjen kao dio pretpostavke ekstrapolacije. U djece u dobi od 2 do 5 godina s akutnim i kroničnim GvHD-om, pristup usklađivanja izloženosti sugerirao je dozu od 8 mg/m^2 dvaput na dan.

Ruksolitinib nije procjenjivan u pedijatrijskih bolesnika s akutnim ili kroničnim GvHD-om u dobi ispod 2 godine, stoga se koristilo modeliranje koje uzima u obzir aspekte povezane s dobi u mlađih bolesnika da bi se predvidjela izloženost u tih bolesnika, na temelju podataka od odraslih bolesnika.

Na temelju objedinjene analize populacijske farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika s akutnim ili kroničnim GvHD-om, klirens ruksolitiniba smanjio se sa smanjenjem BSA-a. Nakon korigiranja za učinak BSA-a, drugi demografski čimbenici kao što su dob, tjelesna težina i indeks tjelesne mase nisu imali klinički značajne učinke na izloženost ruksolitinibu.

Oštećenje funkcije bubrega
Funkcija bubrega bila je utvrđena uporabom formule za prilagodbu prehrane kod bubrežne bolesti i kreatinina u mokraći. Nakon jednokratne doze ruksolitiniba od 25 mg, izloženost ruksolitinibu bila je slična u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega te u onih s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, AUC vrijednosti metabolita ruksolitiniba u plazmi bile su sklone povećavanju uz povećanu težinu oštećenja funkcije bubrega te su bile najizraženije povećane u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nije poznato je li povećana izloženost metabolitima sigurnosni problem. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Primjena doze samo u dane dijalize smanjuje izloženost metabolitima, ali i farmakodinamički učinak, osobito u dane između dijalize.

Oštećenje funkcije jetre
Nakon jednokratne doze ruksolitiniba od 25 mg u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre, srednji AUC za ruksolitinib bio je povećan u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre za 87 %, 28 % odnosno 65 %, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. Nije bilo jasne povezanosti između AUC-a i stupnja oštećenja funkcije jetre na temelju Child-Pugh rezultata. Terminalno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (4,1 do 5,0 sati u odnosu na 2,8 sati). Smanjenje doze od otprilike 50 % preporučuje se za bolesnike s MF-om i PV-om koji imaju oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s GvHD-om koji imaju oštećenje funkcije jetre koje nije povezano s GvHD-om, početnu dozu ruksolitiniba potrebno je smanjiti za 50 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ruksolitinib je bio procjenjivan u ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti te u ispitivanju kancerogenosti. Ciljni organi povezani s farmakološkim djelovanjem ruksolitiniba u ispitivanjima ponovljenih doza uključuju koštanu srž, perifernu krvi i limfoidna tkiva. Infekcije općenito povezane s imunosupresijom bile su primijećene u pasa. Štetna smanjenja krvnog tlaka zajedno s povišenjima srčane frekvencije bila su primijećena u telemetrijskom ispitivanju u pasa, a štetno smanjenje u minutnom volumenu bilo je primijećeno u respiratornom ispitivanju u štakora. Granice (na temelju nevezanog C_{max}) pri razinama koje nisu štetne u ispitivanjima na psima i štakorima bila su 15,7 odnosno 10,4 puta veća od najveće preporučene doze u ljudi od 25 mg dvaput na dan. Nisu bili primijećeni nikakvi učinci u procjenjivanju neurofarmakoloških učinaka ruksolitiniba.

U ispitivanjima na mladim štakorima primjena ruksolitiniba rezultirala je učincima na rast i dimenziju kostiju. Smanjeni rast kostiju bio je primijećen pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan kada je liječenje započelo 7. postnatalnog dana (usporedivo s ljudskim novorođenčem) i pri dozama ≥ 15 mg/kg/dan kada je liječenje započelo 14. ili 21. postnatalnog dana (usporedivo s ljudskim dojenčem u dobi od 1. do 3. godine). Prijelomi i rana smrt štakora primijećeni su pri dozama ≥ 30 mg/kg/dan kada je liječenje započelo 7. postnatalnog dana. Na temelju nevezanog AUC-a, izloženost pri razini na kojoj nije primijećen nikakav štetan učinak (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u mladih štakora liječenih već od 7. postnatalnog dana iznosila je 0,3 puta one u odraslih bolesnika pri dozi od 25 mg dvaput na dan, dok su se smanjeni rast kostiju i prijelomi javili pri izloženostima koje su bile 1,5 odnosno 13 puta veće od one u odraslih bolesnika pri dozi do 25 mg dvaput na dan. Učinci su općenito bili teži kada je primjena lijeka započela ranije u postnatalnom razdoblju. Osim na razvoj kostiju, učinci ruksolitiniba u mladih štakora bili su slični onima u odraslih štakora. Mladi štakori su osjetljiviji na toksičnost ruksolitiniba nego odrasli štakori.

Ruksolitinib je smanjio težinu fetusa i povećao gubitak nakon implantacije u ispitivanja na životinjama. Nije bilo dokaza teratogenog učinka u štakora i kunića. Međutim, granice izloženosti u usporedbi s najvišim kliničkim dozama bile su niske i stoga od ograničene relevantnosti za ljude. Nisu bili primijećeni učinci na plodnost. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja bilo je primijećeno blago produženo razdoblje gestacije, smanjeni broj mjesta implantacije te smanjeni broj štenadi u okotu. Kod štenadi je bila primijećena smanjena srednja početna tjelesna težina i kratko razdoblje smanjenog povećanja srednje tjelesne težine. U štakora u laktaciji, ruksolitinib i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeku s koncentracijom koja je bila 13-puta viša od koncentracije u majčinoj plazmi. Ruksolitinib nije bio mutagen ili klastogen. Ruksolitinib nije bio kancerogen u modelu Tg.rasH2 transgeničnih miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
povidon K-30
natrijev škroboglikolat
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC-aluminijski blisteri ili perforirani blisteri s jediničnim dozama.

- Pakiranja koja sadrže 14, 20, 56 ili 196 tableta ili višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja po 56) tableta u blisterima.
- Pakiranja koja sadrže 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ili 196 × 1 tabletu ili višestruka pakiranja koja sadrže 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine ili vrste pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
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 tablete
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 tablete
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 tablete
EU/1/26/2076/031
EU/1/26/2076/032
EU/1/26/2076/033
EU/1/26/2076/034
EU/1/26/2076/035
EU/1/26/2076/036
EU/1/26/2076/037
EU/1/26/2076/038
EU/1/26/2076/039
EU/1/26/2076/040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimalizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tableta.
Višestruko pakiranje: 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

56 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.
56 × 1 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/007 56 tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruxolitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva logotip

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned





PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tableta.
Višestruko pakiranje: 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

56 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.
56 × 1 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/017 56 tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruxolitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva logotip

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned





PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tableta.
Višestruko pakiranje: 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

56 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.
56 × 1 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/027 56 tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruxolitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva logotip

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned





PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tableta.
Višestruko pakiranje: 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruxolitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg ruksolitiniba (u obliku ruksolitinibhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

56 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.
56 × 1 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2076/037 56 tableta (višestruko pakiranje)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tableta (višestruko pakiranje)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruxolitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva logotip

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned





B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruksolitinib (ruxolitinib)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi su za Vas ili Vaše dijete – ali u uputi će pisati samo „Vi“.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ruxolitinib Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ruxolitinib Zentiva
3. Kako uzimati Ruxolitinib Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ruxolitinib Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ruxolitinib Zentiva i za što se koristi

Ruxolitinib Zentiva sadrži djelatnu tvar ruksolitinib.

Ruxolitinib Zentiva se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s povećanom slezenom ili sa simptomima povezanima s mijelofibrozom, rijetkim oblikom raka krvi.

Ruxolitinib Zentiva se primjenjuje i za liječenje odraslih bolesnika s policitemijom verom koji su otporni na ili ne podnose hidroksiureju.

Ruxolitinib Zentiva se primjenjuje i za liječenje:
- djece u dobi od 28 dana i starije i odraslih s akutnom bolešću presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GvHD).
- djece u dobi od 6 mjeseci i starije i odraslih s kroničnim GvHD-om.

Postoje dva oblika GvHD-a: rani oblik koji se naziva akutni GvHD i obično se razvija ubrzo nakon presađivanja te može zahvatiti kožu, jetru i probavni sustav, te oblik koji se naziva kronični GvHD, koji se obično razvija kasnije, tjednima ili mjesecima nakon presađivanja. Kronični GvHD može zahvatiti skoro bilo koji organ.

Kako Ruxolitinib Zentiva djeluje
Povećanje slezene jedna je od karakteristika mijelofibroze. Mijelofibroza je poremećaj koštane srži, u kojoj se srž zamjenjuje ožiljnim tkivom. Patološka koštana srž više ne može stvarati dovoljno normalnih krvnih stanica i zbog toga se slezena značajno poveća. Blokiranjem djelovanja određenih enzima (koji se nazivaju Janus kinazama), Ruxolitinib Zentiva može smanjiti veličinu slezene u bolesnika s mijelofibrozom i ublažiti simptome kao što su vrućica, noćno znojenje, bolovi u kostima i gubitak tjelesne težine u bolesnika s mijelofibrozom. Ruxolitinib Zentiva može pomoći u smanjenju rizika od ozbiljnih komplikacija s krvlju ili žilama.

Policitemija vera je poremećaj koštane srži u kojem srž stvara previše crvenih krvnih stanica. Krv postaje gušća kao rezultat povećane razine crvenih krvnih stanica. Ruxolitinib Zentiva može ublažiti simptome, smanjiti veličinu slezene i volumen crvenih krvnih stanica koje se stvaraju u bolesnika s policitemijom verom tako što selektivno blokira enzime koji se zovu Janus kinaze (JAK1 i JAK2) te tako može smanjiti rizik od ozbiljnih komplikacija s krvlju ili krvnim žilama.

Bolest presatka protiv primatelja komplikacija je koja se javlja nakon presađivanja kada specifične stanice (T stanice) u darivateljevom presatku (npr. koštanoj srži) ne prepoznaju stanice/organe primatelja i napadaju ih. Selektivnim blokiranjem enzima koji se nazivaju Janus kinaze (JAK1 i JAK2), Ruxolitinib Zentiva smanjuje znakove i simptome akutnih i kroničnih oblika bolesti presatka protiv primatelja, što dovodi do poboljšanja bolesti i preživljenja presađenih stanica.

Ako imate ikakvih pitanja o djelovanju lijeka Ruxolitinib Zentiva ili o tome zašto Vam je propisan taj lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ruxolitinib Zentiva

Pažljivo slijedite sve upute svoga liječnika. One se mogu razlikovati od općenitih informacija navedenih u ovoj uputi.

Nemojte uzimati Ruxolitinib Zentiva
- ako ste alergični na ruksolitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni ili dojite (pogledajte dio 2 „Trudnoća, dojenje i kontracepcija”).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ruxolitinib Zentiva ako:
- imate bilo kakve infekcije. Možda će biti potrebno liječiti Vašu infekciju prije početka uzimanja lijeka Ruxolitinib Zentiva.
- ste ikada imali tuberkulozu ili bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima ili je imao tuberkulozu. Vaš liječnik može provesti pretrage kako bi provjerio imate li tuberkulozu ili neku drugu infekciju.
- ste ikada imali hepatitis B.
- imate poteškoća s bubrezima ili imate ili ste ikada imali poteškoća s jetrom, jer će Vam liječnik možda trebati propisati drugačiju dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva.
- ste ikada imali rak, osobito rak kože.
- imate ili ste imali problema sa srcem.
- ste u dobi od 65 godina ili stariji. Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji mogu imati povećani rizik od problema sa srcem, uključujući srčani udar, i nekih oblika raka.
- ste trenutni ili bivši pušač.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku tijekom liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva ako:
- osjetite vrućicu, zimicu ili druge simptome infekcija.
- imate kroničan kašalj s krvavo obojenim iskašljajem, vrućicu, noćno znojenje i gubitak tjelesne težine (to mogu biti znakovi tuberkuloze).
- imate bilo koji od sljedećih simptoma ili ako netko blizu Vas primijeti da imate bilo koji od ovih simptoma: smetenost ili poteškoće u razmišljanju, gubitak ravnoteže ili poteškoće u hodanju, nespretnost, poteškoće s govorom, smanjena snaga ili slabost na jednoj strani tijela, zamućeni vid i/ili gubitak vida. Ovo mogu biti znakovi ozbiljne infekcije mozga i Vaš liječnik može predložiti daljnje pretrage i praćenje.
- razvijete bolni kožni osip s mjehurićima (to su znakovi herpesa zoster).
- imate bilo kakve promjene na koži. To bi moglo zahtijevati daljnje promatranje, budući da su prijavljene određene vrste raka kože (nemelanomske).
- primijetite iznenadni nedostatak zraka ili otežano disanje, bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol u nozi ili osjetljivost na dodir, ili crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama.

Djeca i adolescenti
Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji imaju bolest mijelofibrozu ili policitemiju veru zato što nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Za liječenje bolesti presatka protiv primatelja, ruksolitinib se može primjenjivati u bolesnika u dobi od 28 dana i starijih. Bolesnici koji ne mogu progutati tablete cijele trebaju primijeniti drugi farmaceutski oblik prikladan njihovoj dobi. Drugi lijekovi koji sadrže ruksolitinib mogu biti dostupni u obliku oralne otopine.

Drugi lijekovi i Ruxolitinib Zentiva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Dok uzimate Ruxolitinib Zentiva, ne smijete početi uzimati novi lijek ako to prethodno ne provjerite s liječnikom koji Vam je propisao Ruxolitinib Zentiva. To uključuje lijekove koji se izdaju na recept, lijekove koji se izdaju bez recepta te biljne ili alternativne lijekove.

Osobito je važno da spomenete lijekove koji sadrže bilo koju od niže navedenih djelatnih tvari, budući da će liječnik možda morati prilagoditi dozu lijeka Ruxolitinib Zentiva:
- neki lijekovi koji se primjenjuju za liječenje infekcija:
  - lijekovi za liječenje gljivičnih bolesti (kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol i vorikonazol).
  - antibiotici koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija (kao što su klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, ili eritromicin).
  - lijekovi za liječenje virusnih infekcija, uključujući infekciju HIV-om/AIDS (kao što su amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir).
  - lijekovi za liječenje hepatitisa C (boceprevir, telaprevir).
- lijek za liječenje depresije (nefazodon).
- lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka (hipertenzije) i stezanja, težine i boli u prsnom košu (kronične angine pectoris) (mibefradil ili diltiazem).
- lijek za liječenje žgaravice (cimetidin).
- lijek za liječenje srčane bolesti (avasimib).
- lijekovi koji se primjenjuju za zaustavljanje konvulzija i napadaja (fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital i drugi antiepileptici).
- lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje tuberkuloze (TB) (rifabutin ili rifampicin).
- biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije (gospina trava (*Hypericum perforatum*)).

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako niste sigurni odnosi li se gore navedeno na Vas.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Trudnoća
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Ne uzimajte Ruxolitinib Zentiva tijekom trudnoće (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ruxolitinib Zentiva").

Dojenje
- Nemojte dojiti dok uzimate Ruxolitinib Zentiva (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ruxolitinib Zentiva"). Obratite se svom liječniku za savjet.

Kontracepcija
- Uzimanje lijeka Ruxolitinib Zentiva nije preporučeno u žena koje mogu zatrudnjeti i ne uzimaju kontracepciju. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kako koristiti odgovarajuću kontracepciju kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ako zatrudnite dok uzimate Ruxolitinib Zentiva.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka Ruxolitinib Zentiva, nemojte upravljati vozilom ili strojevima.

Ruxolitinib Zentiva sadrži laktozu i natrij

Ruxolitinib Zentiva sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Ruxolitinib Zentiva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Prije nego započnete liječenje i tijekom liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva, Vaš liječnik će Vam obaviti krvne pretrage kako bi pronašao najbolju dozu, kako bi vidio kako odgovarate na liječenje te ima li Ruxolitinib Zentiva neželjeni učinak. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje. Vaš liječnik će pažljivo provjeriti imate li bilo kakve znakove ili simptome infekcije prije započinjanja i tijekom liječenja lijekom Ruxolitinib Zentiva.

Mijelofibroza
- Odrasli: Preporučena početna doza je 5 do 20 mg dvaput na dan. Najveća doza je 25 mg dvaput na dan.

Policitemija vera
- Odrasli: Preporučena početna doza je 10 mg dvaput na dan. Najveća doza je 25 mg dvaput na dan.

Akutna i kronična bolest presatka protiv primatelja
- Djeca u dobi od 6 do manje od 12 godina: Preporučena početna doza je 5 mg dvaput na dan.
- Djeca u dobi od 12 i više godina i odrasli: Preporučena početna doza je 10 mg dvaput na dan.

Drugi lijekovi koji sadrže ruksolitinib mogu biti dostupni u obliku oralne otopine za djecu mlađu od 6 godina te za slučaj da imate poteškoća s gutanjem cijele tablete.

Ruxolitinib Zentiva trebate uzimati svaki dan u isto vrijeme, bilo uz obrok ili bez obroka.

Liječnik će Vam uvijek reći koliko točno tableta lijeka Ruxolitinib Zentiva trebate uzeti.

Trebate nastaviti uzimati Ruxolitinib Zentiva dokle god Vam liječnik to kaže.

Ako uzmete više lijeka Ruxolitinib Zentiva nego što ste trebali
Ako slučajno uzmete više lijeka Ruxolitinib Zentiva nego što Vam je liječnik propisao, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ruxolitinib Zentiva
Ako ste zaboravili uzeti Ruxolitinib Zentiva jednostavno uzmite sljedeću dozu u planirano vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava lijeka Ruxolitinib Zentiva blage je do umjerene prirode i općenito nestane nakon nekoliko dana do nekoliko tjedana liječenja.

Mijelofibroza i policitemija vera

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Odmah zatražite liječničku pomoć prije uzimanja sljedeće doze prema rasporedu ako osjetite sljedeće ozbiljne nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- bilo koji znak krvarenja u želucu ili crijevima, kao što su crna ili krvava stolica ili povraćanje krvi
- neočekivano stvaranje modrica i/ili krvarenje, neuobičajen umor, nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti ili u mirovanju, neuobičajeno blijeda koža ili česte infekcije – mogući simptomi poremećaja krvi
- bolni kožni osip s mjehurićima – mogući simptomi herpesa zoster
- vrućica, zimica ili drugi simptomi infekcija
- niska razina eritrocita (*anemija*), niska razina leukocita (*neutropenija*) ili niska razina trombocita (*trombocitopenija*).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- bilo koji znak krvarenja u mozgu, kao što je iznenadna promjena razine svijesti, ustrajna glavobolja, utrnulost, trnci, slabost ili paraliza.

Druge nuspojave
Druge moguće nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako primijetite te nuspojave, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- visoka razina kolesterola ili masnoća u krvi (*hipertrigliceridemija*)
- odstupanja u rezultatima pretraga jetrene funkcije
- omaglica
- glavobolja
- infekcije mokraćnog sustava
- porast tjelesne težine
- vrućica, kašalj, otežano ili bolno disanje, piskanje, bol u prsnom košu prilikom disanja – mogući simptomi upale pluća
- visoki krvni tlak (*hipertenzija*), koji također može uzrokovati omaglicu i glavobolje
- zatvor
- visoka razina lipaze u krvi.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
- smanjen broj sve tri vrste krvnih stanica: crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (*pancitopenija*)
- učestali vjetrovi (*nadutost*).

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
- tuberkuloza
- ponovna infekcija hepatitisom B (što može uzrokovati žutilo kože i očiju, tamnosmeđu mokraću, bolove u trbuhu s desne strane, vrućicu i osjećaj mučnine ili povraćanje).

Bolest presatka protiv primatelja (GvHD)

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Odmah zatražite liječničku pomoć prije uzimanja sljedeće doze prema rasporedu ako osjetite sljedeće ozbiljne nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- znakovi infekcija s vrućicom povezani s:
  - bolovima u mišićima, crvenilom kože i/ili poteškoćama s disanjem (*infekcija citomegalovirusom*)
  - bolovima kod mokrenja (infekcija mokraćnog sustava)
  - ubrzanim otkucajima srca, smetenošću i ubrzanim disanjem (sepsa, koja je stanje povezano s infekcijom i raširenom upalom)
- učestale infekcije, vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima
- spontano krvarenje ili stvaranje modrica – mogući simptomi trombocitopenije koju uzrokuju niske razine trombocita.

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- glavobolja
- visoki krvni tlak (*hipertenzija*)
- odstupanja u rezultatima pretraga krvi, uključujući:
  - visoku razinu lipaze i/ili amilaze
  - visoku razinu kolesterola
  - odstupanja pretraga jetrenih funkcija
  - povišenu razinu enzima iz mišića (povišena kreatin fosfokinaza u krvi)
  - povišenu razinu kreatinina, enzima koji može ukazivati da Vaši bubrezi ne rade kako treba
  - niske razine svih triju vrsta krvnih stanica: crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (*pancitopenija*)
- mučnina
- umor, blijeda koža – mogući simptomi anemije koju uzrokuje niska razina crvenih krvnih stanica.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- vrućica, bolovi u mišićima, bol ili poteškoće kod mokrenja, zamagljen vid, kašalj, prehlada ili poteškoće s disanjem – mogući simptomi infekcije BK virusom
- porast tjelesne težine
- zatvor.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ruxolitinib Zentiva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP”.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ruxolitinib Zentiva sadrži
- Djelatna tvar lijeka Ruxolitinib Zentiva je ruksolitinib.
- Jedna tableta Ruxolitinib Zentiva 5 mg sadrži 5 mg ruksolitiniba.
- Jedna tableta Ruxolitinib Zentiva 10 mg sadrži 10 mg ruksolitiniba.
- Jedna tableta Ruxolitinib Zentiva 15 mg sadrži 15 mg ruksolitiniba.
- Jedna tableta Ruxolitinib Zentiva 20 mg sadrži 20 mg ruksolitiniba.

Drugi sastojci su: laktoza hidrat; mikrokristalična celuloza; povidon K-30; natrijev škroboglikolat; hidroksipropilceluloza; koloidni bezvodni silicijev dioksid; magnezijev stearat.

Kako Ruxolitinib Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete su okrugle, bijele do gotovo bijele tablete promjera približno 7,5 mm, s oznakom „5” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete su okrugle, bijele do gotovo bijele tablete promjera približno 9,3 mm, s oznakom „10” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete su duguljaste, bijele do gotovo bijele tablete veličine približno 15,2 × 7 mm, s oznakom „15” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete su duguljaste, bijele do gotovo bijele tablete veličine približno 16,5 × 7,4 mm, s oznakom „20” utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ruxolitinib Zentiva tablete su dostupne u PVC/PCTFE/PVC-aluminij blisterima ili perforiranim blisterima s jediničnim dozama.
- Veličine pakiranja od 14, 20, 56 ili 196 tableta ili višestruka pakiranja koja sadrže 3 pakiranja po 56 tableta.
- Veličine pakiranja od 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ili 196 × 1 tableta ili višestruka pakiranja koja sadrže 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

България

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.