I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

Ismert hatású segédanyag
67,87 mg laktózt tartalmaz tablettánként (monohidrát formájában).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta
10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

Ismert hatású segédanyag
135,74 mg laktózt tartalmaz tablettánként (monohidrát formájában).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta
15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

Ismert hatású segédanyag
203,62 mg laktózt tartalmaz tablettánként (monohidrát formájában).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta
20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

Ismert hatású segédanyag
271,49 mg laktózt tartalmaz tablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
Fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 7,5 mm átmérőjű, kerek tabletta, egyik oldalán „5” mélynyomással és a másik oldalán sima.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta
Fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 9,3 mm átmérőjű, kerek tabletta, egyik oldalán „10” mélynyomással és a másik oldalán sima.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta
Fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 7 mm széles és 15,2 mm hosszú, hosszúkás tabletta, egyik oldalán „15” mélynyomással és a másik oldalán sima.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta
Fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 7,4 mm széles és 16,5 mm hosszú, hosszúkás tabletta, egyik oldalán „20” mélynyomással és a másik oldalán sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Myelofibrosis (MF)
A Ruxolitinib Zentiva primer myelofibrosisban (krónikus idiopathiás myelofibrosisként is ismert), polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőtt betegek betegséggel összefüggő splenomegaliájának vagy tüneteiknek kezelésére javallott.

Polycythaemia vera (PV)
A Ruxolitinib Zentiva az olyan, polycythaemia verában szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott, akik rezisztensek a hidroxikarbamidra, vagy nem tolerálják azt.

Graft-versus-host betegség (GvHD)

Akut GvHD
A Ruxolitinib Zentiva olyan, akut graft-versus-host betegségben szenvedő felnőttek és legalább 28 napos gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidokra vagy egyéb szisztémás kezelésekre (lásd 5.1 pont).

Krónikus GvHD
A Ruxolitinib Zentiva olyan, krónikus graft-versus-host betegségben szenvedő felnőttek és legalább 6 hónapos gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidokra vagy egyéb szisztémás kezelésekre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Ruxolitinib Zentiva-kezelést kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak szabad elkezdenie.

A Ruxolitinib Zentiva-kezelés elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve.

A teljes vérképet – a kvalitatív vérképet is beleértve – a Ruxolitinib Zentiva dózis stabilizálásáig 2-4 hetente, majd azt követően, amikor az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Kezdő dózis
Myelofibrosis (MF)
A Ruxolitinib Zentiva javasolt kezdő dózisa MF-ben a vérlemezkeszámon alapszik (lásd 1. táblázat):

1. táblázat Kezdő dózisok myelofibrosisban

Vérlemezkeszám	**Kezdő dózis**
Több mint 200 000/mm^3	naponta kétszer 20 mg
100 000 – 200 000/mm^3	naponta kétszer 15 mg
75 000 – kevesebb mint 100 000/mm^3	naponta kétszer 10 mg
50 000 – kevesebb mint 75 000/mm^3	naponta kétszer 5 mg

Polycythaemia vera (PV)
A Ruxolitinib Zentiva javasolt kezdő dózisa PV-ben naponta kétszer 10 mg.

Graft-versus-host betegség (GvHD)
A Ruxolitinib Zentiva javasolt kezdő dózisa akut és krónikus GvHD-ben az életkortól függ (lásd 2. és 3. táblázat):

2. táblázat Akut graft-versus-host betegségben alkalmazandó kezdő dózisok

Korcsoport	**Kezdő dózis**
12 évesek és idősebbek	naponta kétszer 10 mg
6 – < 12 évesek	naponta kétszer 5 mg
28 naposok – < 6 évesek	naponta kétszer 8 mg/m^2

3. táblázat Krónikus graft-versus-host betegségben alkalmazandó kezdő dózisok

Korcsoport	**Kezdő dózis**
12 évesek és idősebbek	naponta kétszer 10 mg
6 – < 12 évesek	naponta kétszer 5 mg
6 hónaposok – < 6 évesek	naponta kétszer 8 mg/m^2

A GvHD esetén alkalmazott kezdő dózis beadható azoknak a betegeknek, akik képesek egészben lenyelni a tablettát.

A Ruxolitinib Zentiva tabletta nem megfelelő azon betegek számára akik nem tudják egészben lenyelni a tablettákat, illetve a 6 évesnél fiatalabb gyermekek számára. Azon betegek számára akik nem tudják egészben lenyelni a tablettákat elérhetőek egyéb készítmények más gyógyszerformában. A kezdő dózisra vonatkozó információkért kérjük olvassa el az adott készítmény, adott gyógyszerformájára vonatkozó alkalmazási előírást.

A Ruxolitinib Zentiva a kortikoszteroidokkal és/vagy kalcineurin-inhibitorokkal (CNI) végzett kezelés mellett is alkalmazható.

Dózismódosítás
A dózisokat a hatásosság és a biztonságosság alapján lehet titrálni.

Myelofibrosis és polycythaemia vera
Ha a hatásosságot nem tartják megfelelőnek, és a vérkép megfelelő, akkor a dózisok maximum naponta kétszer 5 mg-mal emelhetők, legfeljebb a naponta kétszer 25 mg-os maximális dózisig.

A kezdő dózist a kezelés első 4 hetében nem szabad emelni és ezt követően sem szabad 2 hétnél gyakrabban emelni.

A kezelést abba kell hagyni, ha a thrombocytaszám kevesebb mint 50 000/mm^3 vagy az abszolút neutrophilszám kevesebb mint 500/mm^3. Polycythemia verában a kezelést akkor is meg kell szakítani, ha a hemoglobinszint alacsonyabb mint 8 g/dl. Az értékek e szintek fölé emelkedését követően az adagolást naponta kétszer 5 mg-mal ismét el lehet kezdeni, és a teljes vérkép – a kvalitatív vérképet is beleértve – gondos monitorozása alapján azt fokozatosan emelni lehet.

Ha a vérlemezkeszám a 4. táblázatban bemutatottak szerint csökken a kezelés során, akkor az adagolás thrombocytopenia miatti abbahagyásának elkerülése érdekében a dózis csökkentését kell mérlegelni.

4. táblázat Adagolási ajánlás MF mellett fennálló thrombocytopenia esetére

	Dózis a vérlemezkeszám csökkenésének idején				
	25 mg naponta kétszer	20 mg naponta kétszer	15 mg naponta kétszer	10 mg naponta kétszer	5 mg naponta kétszer
Vérlemezkeszám	**Új dózis**				
100 000 – < 125 000/mm^3	20 mg naponta kétszer	15 mg naponta kétszer	Nincs változás	Nincs változás	Nincs változás
75 000 – < 100 000/mm^3	10 mg naponta kétszer	10 mg naponta kétszer	10 mg naponta kétszer	Nincs változás	Nincs változás
50 000 – < 75 000/mm^3	5 mg naponta kétszer	5 mg naponta kétszer	5 mg naponta kétszer	5 mg naponta kétszer	Nincs változás
Kevesebb mint 50 000/mm^3	Kezelés felfüggesztése	Kezelés felfüggesztése	Kezelés felfüggesztése	Kezelés felfüggesztése	Kezelés felfüggesztése

Polycythemia verában a dóziscsökkentést akkor is mérlegelni kell, ha a hemoglobinszint 12 g/dl alá csökken, és javasolt, ha 10 g/dl alá csökken.

Graft-versus-host betegség
A szokásos támogató kezelés után – beleértve a növekedési faktorokat, fertőzés elleni kezeléseket és vérátömlesztéseket – a dózis csökkentése, valamint a kezelés átmeneti megszakítása válhat szükségessé azoknál a GvHD-ben szenvedő betegeknél, akiknél thrombocytopenia, neutropenia vagy emelkedett összbilirubinszint alakul ki. Egy dózisszinttel javasolt csökkenteni a dózist (naponta kétszer 10 mg-ról naponta kétszer 5 mg-ra, illetve naponta kétszer 5 mg-ról naponta egyszer 5 mg-ra). A Ruxolitinib Zentiva naponta egyszer 5 mg-os dózisát sem toleráló betegek kezelését meg kell szakítani. Az adagolásra vonatkozó részletes ajánlásokat az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat Adagolási ajánlás ruxolitinib-terápia során thrombocytopeniával, neutropeniával vagy emelkedett összbilirubinszinttel érintett GvHD-s betegek esetére

Laboratóriumi paraméter	**Adagolási ajánlás**
Vérlemezkeszám < 20 000/mm^3	Csökkenteni kell a Ruxolitinib Zentiva dózisát egy dózisszinttel. Ha a vérlemezkeszám visszatér ≥ 20 000/mm^3-re hét napon belül, a dózis visszaállítható az eredeti dózisszintre, egyéb esetben fenn kell tartani a csökkentett dózist.
Vérlemezkeszám < 15 000/mm^3	Fel kell függeszteni a Ruxolitinib Zentiva alkalmazását addig, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≥ 20 000/mm^3-re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten.
Abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 500/mm^3 – < 750/mm^3	Csökkenteni kell a Ruxolitinib Zentiva dózisát egy dózisszinttel. Térjen vissza az eredeti dózisszintre, ha az ANC > 1000/mm^3.
Abszolút neutrofilszám < 500/mm^3	Fel kell függeszteni a Ruxolitinib Zentiva alkalmazását addig, amíg az ANC vissza nem tér > 500/mm^3-re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. Ha az ANC > 1000/mm^3, az adagolás az eredeti dózisszinten folytatható.
Nem GvHD okozta emelkedett összbilirubinszint (a májat érintő GvHD nélkül)	> 3,0 – 5,0 × a normálérték felső határa (upper limit of normal, ULN): A Ruxolitinib Zentiva alkalmazását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni, amíg az érték vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0-szorosára.
	> 5,0 – 10,0 × ULN: Fel kell függeszteni a Ruxolitinib Zentiva alkalmazását legfeljebb 14 napig, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0-szorosára. Ha az összbilirubinszint az ULN ≤ 3,0-szorosa, az adagolás az aktuális dózissal folytatható. Ha 14 nap után sem csökken az ULN legfeljebb 3,0-szorosára, eggyel alacsonyabb dózisszinten kell újrakezdeni a kezelést.
	> 10,0 × ULN: Fel kell függeszteni a Ruxolitinib Zentiva alkalmazását addig, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0-szorosára, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten.
GvHD okozta emelkedett összbilirubinszint (a májat érintő GvHD áll fenn)	> 3,0 × ULN: A Ruxolitinib Zentiva alkalmazását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0-szorosára.

A dózis módosítása erős CYP3A4-inhibitorok vagy kettős CYP2C9/3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor
Ha a ruxolitinibet erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazollal) együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitinib egységnyi adagját megközelítőleg 50%-kal kell csökkenti, és naponta kétszer adni (lásd 4.4 és 4.5 pont). Kerülendő a ruxolitinib egyidejű alkalmazása napi 200 mg-ot meghaladó dózisú flukonazollal.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél speciális dózismódosításra nincs szükség.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a kreatinin-clearance kevesebb mint 30 ml/perc) a thrombocytaszámon alapuló javasolt kezdő dózist megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni a MF-os,

PV-s és GvHD-s betegeknél, és naponta kétszer adni. A betegeket a ruxolitinib-kezelés ideje alatt a biztonságosság és hatásosság tekintetében gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

A hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvedő betegek legjobb adagolási opcióinak meghatározásához korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az ezzel a populációval kapcsolatban rendelkezésre álló farmakokinetikai/farmakodinámiai szimuláción alapuló adatok arra utalnak, hogy a hemodializált, ESRD-ben szenvedő myelofibrosisos betegek kezdő dózisa egyszer 15–20 mg vagy kétszer 10 mg, 12 óra különbséggel adva a dialízis után, és csak a hemodialízis napján. Egy egyszeri 15 mg javasolt azoknál a myelofibrosisos betegeknél, akiknek a thrombocytaszáma 100 000/mm^3 és 200 000/mm^3 között van. Egyszer 20 mg, vagy kétszer 10 mg adása 12 óra különbséggel azoknál a myelofibrosisos betegeknél javasolt, akiknek a thrombocyta-száma > 200 000/mm^3. A következő dózisokat (egyszeri alkalmazás vagy két 10 mg-os dózis, 12 óra különbséggel) kizárólag a hemodialízis napjain, minden dialíziskezelés után kell beadni.

A polycythemia verában és végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodializált betegeknél a javasolt kezdő dózis egyszeri 10 mg-os dózis, vagy két 5 mg-os dózis, 12 óra különbséggel adva, a dialízist követően, és csak a hemodialízis napján. Ezek az adagolási javaslatok szimulációs adatokon alapulnak, így bármilyen dózismódosítás után az ESRD-ben szenvedő egyes betegeknél a biztonságosságot és hatásosságot gondosan monitorozni kell. A peritoneális dialízisben vagy folyamatos veno-venosus haemofiltratio kezelésben részesülő betegek esetén az adagolásra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont).

ESRD-ben és GvHD-ben szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás
Bármilyen súlyossági fokú májkárosodásban és MF-ben szenvedő betegeknél a thrombocytaszámon alapuló javasolt kezdő dózist megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni. A következő dózisok módosítását a biztonságosság és hatásosság gondos monitorozása alapján kell végezni. Az ajánlott kezdő dózis naponta kétszer 5 mg PV-ben szenvedő betegek számára. A ruxolitinib dózisa a cytopenia kockázatának csökkentése érdekében titrálható (lásd 4.4 pont).

A GvHD-vel nem összefüggő, enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 50%-kal csökkenteni kell a ruxolitinib kezdő dózisát (lásd 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a májat érintő GvHD áll fenn és az összbilirubinszint az ULN > 3-szorosára emelkedett, a toxicitás észlelése érdekében gyakrabban kell a vérképet ellenőrizni, valamint ajánlott a dózis egy dózisszinttel történő csökkentése.

Idősek (≥ 65 év)
Nincs ajánlás a dózis további módosítására idős betegeknél.

Gyermekek és serdülők
A ruxolitinib biztonságosságát és hatásosságát legfeljebb 18 éves, MF-ben vagy PV-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

A kezelés leállítása
Az MF vagy a PV kezelését addig lehet folytatni, amíg az előny-kockázat arány értékelése pozitív marad. A kezelést azonban 6 hónap elteltével abba kell hagyni, ha a kezelés megkezdése óta a lép mérete nem csökken, vagy a tünetek nem javulnak.

Javasolt, hogy azoknál a betegeknél, akiknél bizonyos fokú klinikai javulást mutattak ki, hagyják abba a ruxolitinib-kezelést, ha a lép hosszanti átmérőjének a kiindulási értékhez viszonyított, 40%-os növekedése alakul ki (ami nagyjából a léptérfogat 25%-os növekedésével egyenértékű), és a továbbiakban a betegséggel összefüggő tünetekben nem mutatkozik értékelhető javulás.

GvHD esetén megfontolható a Ruxolitinib Zentiva dózisának fokozatos csökkentése a kezelésre reagáló betegeknél, a kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően. A Ruxolitinib Zentiva dózisának

kéthavonkénti 50%-os csökkentése javasolt. Amennyiben a GvHD jelei vagy tünetei kiújulnak a Ruxolitinib Zentiva dózisának fokozatos csökkentése során vagy azt követően, meg kell fontolni a kezelés ismételt fokozatos bevezetését.

Az alkalmazás módja
A Ruxolitinib Zentiva-t szájon át kell szedni, étellel vagy anélkül.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek nem szabad egy külön dózist bevennie, csak a következő, előírt dózist kell bevennie.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Terhesség és szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myelosuppressio

A ruxolitinib-kezelés hematológiai gyógyszer mellékhatásokat, például thrombocytopeniát, anaemiát és neutropeniát okozhat. A Ruxolitinib Zentiva-kezelés elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve. A kezelést abba kell hagyni az olyan MF-ben szenvedő betegeknél, akiknek a thrombocytaszáma kevesebb mint 50 000/mm^3 vagy az abszolút neutrophilszáma kevesebb mint 500/mm^3 (lásd 4.2 pont).

Megfigyelték, hogy azoknál az MF-ben szenvedő betegeknél, akiknek a kezelés megkezdésekor alacsony a thrombocytaszáma (< 200 000/mm^3), nagyobb valószínűséggel alakul ki a kezelés alatt thrombocytopenia.

A thrombocytopenia általában reverzibilis, és rendszerint a dózis csökkentésével vagy a ruxolitinib-kezelés átmeneti felfüggesztésével uralható (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ugyanakkor thrombocyta-transzfúzióra is szükség lehet, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél anaemia alakul ki, vérátömlesztésre lehet szükség. Azoknál a betegeknél, akiknél anaemia alakul ki, a dózis módosítása vagy az adagolás megszakítása is mérlegelendő.

Az olyan betegeknél, akiknek a hemoglobinszintje a kezelés kezdetekor 10,0 g/dl alatt volt, nagyobb a kockázata a 8,0 g/dl alatti hemoglobinszintnek a kezelés alatt, mint azoknál a betegeknél, akiknek a kezdeti hemoglobinszintje magasabb volt (79,3% vs. 30,1%). Azon betegek esetében, akik kezdeti hemoglobinszintje 10,0 g/dl alatt volt, a hematológiai paraméterek és a ruxolitinib-kezeléssel összefüggő gyógyszer mellékhatások jeleinek és tüneteinek gyakoribb monitorozása javasolt.

A neutropenia (az abszolút neutrophilszám < 500) általában reverzibilis volt és a ruxolitinib-kezelés átmeneti felfüggesztésével uralható volt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A teljes vérkép ellenőrzése szükséges, ahogy az klinikailag indokolt, és a dózist szükség szerint módosítani kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Fertőzések

A ruxolitinibbel kezelt betegeknél súlyos bakteriális, mycobacteriumok okozta, gomba-, vírus- és egyéb opportunista fertőzések fordultak elő. A betegeknél fel kell mérni a súlyos fertőzések kialakulásának kockázatát. Az orvosoknak a Ruxolitinib Zentiva-t kapó betegeknél figyelniük kell a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeniük. A Ruxolitinib Zentiva-kezelést az aktív, súlyos fertőzések megszűnéséig nem szabad elkezdeni.

A ruxolitinibet kapó betegeknél tuberculosisról számoltak be. A kezelés elkezdése előtt a helyi ajánlásokkal összhangban vizsgálni kell az aktív és inaktív (latens) tuberculosis fennállását. Ebbe beletartozik az anamnézis, a lehetséges korábbi tuberculosisos kontaktok és/vagy a megfelelő szűrés, mint például a mellkasröntgen, a tuberculin próba és/vagy szükség esetén a gamma-interferon felszabadulás vizsgálata. A gyógyszert felíró orvosoknak nem szabad elfeledkezniük a tuberculin bőrpróba fals negatív eredményének kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy immunkompromittált betegeknél.

A ruxolitinibet szedő, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél a hepatitis B vírusterhelés (HBV DNS-titer) emelkedéséről számoltak be, glutamát-piruvát-transzamináz- és glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint-emelkedéssel, vagy anélkül. A Ruxolitinib Zentiva-kezelés megkezdése előtt javasolt HBV-szűrést végezni. A krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeket a klinikai irányelvek szerint kell kezelni és monitorozni.

Herpes zoster

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket a herpes zoster okozta korai jelekről és tünetekről, és azt kell tanácsolniuk, hogy forduljanak orvoshoz, hogy a kezelést a lehető legkorábban el lehessen kezdeni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) jelentettek ruxolitinib-kezelés mellett. A kezelőorvosnak különösen figyelnie kell a PML-re utaló tünetekre, amelyeket lehet, hogy a betegek nem vesznek észre: (pl.: kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek vagy jelek). A betegeket monitorozni kell ezek közül bármilyen, új vagy súlyosbodó, tünet vagy jel észlelése érdekében, és ha hasonló tünetek/jelek előfordulnak, neurológushoz történő utalás, és a PML megfelelő diagnosztikai vizsgálatainak elvégzése mérlegelendő. Amennyiben a PML kialakulása feltételezhető, a további adagolást fel kell függeszteni, amíg a PML-t ki nem zárják.

Lipid eltérések/lipidszint-emelkedés

A ruxolitinib-kezelés a lipidparaméterek, köztük az összkoleszterin, nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) koleszterin, kis sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin és triglyceridek szintjének emelkedésével jár. A lipidszintek monitorozása, és a dyslipidaemia klinikai irányelvek szerinti kezelése javasolt.

Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiac events, MACE)

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb arányban észleltek MACE-ket – ezek alatt a cardiovascularis halálozást, a nem halálos myocardialis infarctust (MI) és a nem halálos stroke-ot értve – tofacitinib esetén, mint tumornekrózis-faktor- (TNF) gátlók esetén.

Beszámoltak jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményekről (MACE) ruxolitinibet kapó betegeknél. A Ruxolitinib Zentiva-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt mérlegelni kell az adott beteg esetében az előnyöket és kockázatokat, különös tekintettel a 65 éves és idősebb betegekre, jelenleg dohányzó vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegekre, valamint azokra, akiknek anamnézisében atheroscleroticus cardiovascularis betegség szerepel, vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegekre.

Thrombosis

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises betegeknél dózisfüggően nagyobb arányban észleltek vénás thromboemboliás eseményeket

(VTE) – beleértve a mélyvénás thrombosist (MVT) és a pulmonalis embolisatiót (PE) – tofacitinib esetén, mint TNF-gátlók esetén.

Beszámoltak mélyvénás thrombosis (DVT) és tüdőembolia (PE) eseményekről ruxolitinibet kapó betegeknél. Klinikai vizsgálatok során ruxolitinibbel kezelt, MF-ben és PV-ben szenvedő betegek körében a thromboemboliás események aránya hasonló volt a ruxolitinibbel és a kontrollal kezelt betegeknél.

A Ruxolitinib Zentiva-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt mérlegelni kell az adott beteg esetében az előnyöket és kockázatokat, különös tekintettel a cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegekre (lásd még 4.4 pont: „Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiac events, MACE)”).

A thrombosis tüneteit mutató betegeket haladéktalanul ki kell vizsgálni és megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Második primer malignitások

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb arányban észleltek malignitásokat – különös tekintettel a tüdőrákra, a lymphomára és a nem melanoma típusú bőrrákra (non-melanoma skin cancer, NMSC) – tofacitinib esetén, mint TNF-gátlók esetén.

Lymphoma és egyéb malignus betegségek előfordulásáról számoltak be JAK-gátlókat, például ruxolitinibet kapó betegeknél.

A ruxolitinibbel kezelt betegeknél nem melanoma típusú bőrrákokról számoltak be, beleértve a basalsejtes, a pikkelysejtes és a Merkel-sejtes carcinomát is. Az MF-ben és a PV-ben szenvedő betegek többségénél a kórelőzményben hosszan tartó hidroxikarbamid-kezelés és korábbi nem melanoma típusú bőrrák vagy precancerosus bőrléziók szerepelnek. Azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a bőrrák kockázata, a bőr rendszeres vizsgálata javasolt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Ruxolitinib Zentiva kezdő dózisát csökkenteni kell. A hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a kezdő dózisnak a thrombocytaszámon kell alapulnia myelofibrosisban szenvedő betegek esetén, míg a javasolt kezdő dózis egyszeri 10 mg polycythaemia verában szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont). A következő dózisokat (egyszeri 20 mg-os dózis vagy két 10 mg-os dózis, 12 óra különbséggel adva a myelofibrosisos betegeknél; egyszeri 10 mg-os dózis vagy két 5 mg-os dózis, 12 óra különbséggel adva a polycythemia verában szenvedő betegeknél) kizárólag a hemodialízis napjain, minden dialíziskezelés után kell beadni. A biztonságosság és hatásosság gondos monitorozása mellett további dózismódosítást kell végezni. Súlyos vesekárosodásban szenvedő, GvHD-s betegeknél körülbelül 50%-kal csökkenteni kell a Ruxolitinib Zentiva kezdő dózisát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodás
A májkárosodásban és MF-ben vagy PV-ben szenvedő betegeknél a Ruxolitinib Zentiva kezdő dózisát megközelítőleg 50%-kal csökkenteni kell. A dózis további módosításának a gyógyszer biztonságosságán és hatásosságán kell alapulnia. A GvHD-vel nem összefüggő májkárosodásban GvHD-ben szenvedő betegeknél körülbelül 50%-kal csökkenteni kell a Ruxolitinib Zentiva kezdő dózisát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A májkárosodással diagnosztizált betegeknél, amíg ruxolitinib-kezelést kapnak, a kezelés elkezdése után az első 6 hétben legalább 1-2 hetente teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is

beleértve, majd a májfunkciójuk és a vérképük stabilizálódását követően, ahogy az klinikailag indokolt.

Kölcsönhatások

Ha a Ruxolitinib Zentiva-t erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazollal) együtt alkalmazzák, akkor a Ruxolitinib Zentiva egységnyi dózisát megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival történő egyidejű alkalmazás esetén a beteg állapotának gyakoribb (pl. heti kétszeri) monitorozása javasolt a hematológiai paramétereket illetően és a ruxolitinibbel összefüggő mellékhatások okozta klinikai jelek és tünetek észlelése érdekében.

A cytoreductiv terápiák ruxolitinibbel történő együttes alkalmazása kezelhető cytopeniákkal járt együtt (a cytopeniák esetén szükséges dózismódosításokért lásd a 4.2 pontot).

A kezelés abbahagyásakor fellépő hatások

A Ruxolitinib Zentiva felfüggesztése vagy abbahagyása után a myelofibrosis tünetei megközelítőleg egy hét alatt visszatérhetnek. Egyes esetekben a ruxolitinibet abbahagyó betegek súlyosabb nemkívánatos eseményeket tapasztaltak, különösen akut interkurrens betegség fennállása esetén. Nem állapították meg, hogy a ruxolitinib adásának hirtelen abbahagyása hozzájárult-e ezekhez az eseményekhez. Hacsak nem szükséges a kezelés hirtelen abbahagyása, a Ruxolitinib Zentiva dózisának fokozatos leépítése mérlegelendő, bár a dózis fokozatos leépítésének előnye nem bizonyított.

Ismert hatású segédanyagok

A Ruxolitinib Zentiva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A ruxolitinib a CYP3A4 és a CYP2C9 által katalizált metabolizmuson keresztül eliminálódik. Ezért az ezeket az enzimeket gátló gyógyszerek emelkedett ruxolitinib-expozíciót idézhetnek elő.

A ruxolitinib dózis csökkentését igénylő kölcsönhatások

CYP3A4-inhibitorok
Erős CYP3A4-inhibitorok (a teljesség igénye nélkül például boceprevir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol)
Egészséges alanyoknál a ruxolitinib (10 mg-os egyszeri dózis) és egy erős CYP3A4-inhibitor, a ketokonazol egyidejű alkalmazása 33%-kal magasabb ruxolitinib C_{max}- és 91%-kal magasabb AUC-értékeket eredményezett, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása. Ketokonazol egyidejű alkalmazása mellett a felezési idő 3,7 óráról 6,0 órára nyúlt meg.

Ha a ruxolitinibet erős CYP3A4-inhibitorokkal együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitinib egységnyi dózisát megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni.

A betegeket gondosan monitorozni kell (pl. hetente kétszer) a cytopeniák észlelése érdekében, és a dózist a biztonságosság és hatásosság alapján kell titrálni (lásd 4.2 pont).

Kettős CYP2C9 és CYP3A4 inhibitorok
Egészséges önkénteseknél egy, a CYP2C9 és CYP3A4 enzimeket egyaránt gátló, kettős inhibitor, a flukonazol ruxolitinibbel (10 mg-os egyszeri dózis) történő együttes alkalmazása a ruxolitinib C_{max} értékét 47%-kal, illetve az AUC-értékét 232%-kal növelte a ruxolitinib önmagában történő alkalmazásához képest.

A CYP2C9 és CYP3A4 enzimeket egyaránt gátló, kettős inhibitor gyógyszerek (pl. flukonazol) alkalmazásakor a dózis 50%-os csökkentését mérlegelni kell. Kerülendő a ruxolitinib egyidejű alkalmazása napi 200 mg-ot meghaladó dózisú flukonazollal.

Enziminduktorok

CYP3A4-induktorok (a teljesség igénye nélkül például avaszimib, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum))
A betegeket gondosan monitorozni kell, és a dózist a biztonságosság és hatásosság alapján kell titrálni (lásd 4.2 pont).

Egészséges alanyoknak a potens CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg-os napi dózis 10 napig) után ruxolitinibet (50 mg-os egyszeri dózis) adva a ruxolitinib AUC 70%-kal volt alacsonyabb, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása után. A ruxolitinib aktív metabolitjainak expozíciója változatlan volt. Összességében a ruxolitinib farmakodinámiás aktivitása hasonló volt, ami arra utal, hogy a CYP3A4-indukció minimális farmakodinámiás hatást eredményezett. Ugyanakkor ez összefüggésben lehet az E_{max}-hoz közeli farmakodinámiás hatásokat eredményező, magas ruxolitinib-dózissal. Lehet, hogy egy erős enziminduktorral végzett kezelés elkezdésekor az adott betegnél a ruxolitinib dózisának emelése szükséges.

A ruxolitinibet érintő, további mérlegelendő kölcsönhatások

Enyhe vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorok (a teljesség igénye nélkül például ciprofloxacin, eritromicin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)
Egészséges alanyoknál a ruxolitinib (10 mg-os egyszeri dózis) és naponta kétszer 500 mg eritromicin 4 napig történő egyidejű alkalmazása 8%-kal magasabb ruxolitinib C_{max}- és 27%-kal magasabb AUC-értékeket eredményezett, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása.

Nem javasolt a dózis módosítása, ha a ruxolitinibet enyhe vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. eritromicin) alkalmazzák egyidejűleg. Ugyanakkor egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral végzett kezelés elkezdésekor a betegeket gondosan monitorozni kell a cytopeniák észlelése érdekében.

A ruxolitinib más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A P-glikoprotein vagy más transzporterek által transzportált hatóanyagok
A ruxolitinib gátolhatja a bélben a P-glikoproteint és az emlőrákrezisztencia-fehérjét (BCRP). Ez az előbbi transzporterek szubsztrátjainak fokozott szisztémás expozícióját eredményezheti, ilyen például a dabigatrán-etexilát, ciklosporin, rozuvasztatin és potenciálisan a digoxin. Az érintett hatóanyagok terápiás gyógyszermonitorozása vagy klinikai monitorozása javasolt.

Lehet, hogy a P-gp és a BCRP bélben történő gátlása minimálisra csökkenthető, ha az alkalmazások között eltelt idő a lehető leghosszabb.

Egy egészséges személyekkel végzett vizsgálat szerint a ruxolitinib nem gátolja az orálisan adott CYP3A4-szubsztrát, a midazolám metabolizmusát. Ezért ruxolitinibbel való kombináció esetén nem várható megnövekedett CYP3A4 szubsztrát-expozíció. Egy másik, egészséges személyekkel végzett vizsgálat szerint a ruxolitinib nem befolyásolja az etinilösztradiol és levonorgesztrel tartalmú orális

fogamzásgátlók farmakokinetikáját. Ezért nem várható, hogy ezen kombináció fogamzásgátló hatása ruxolitinibbel való együttes adáskor sérülne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A ruxolitinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Állatkísérletek kimutatták, hogy a ruxolitinib embryotoxicus és foetotoxicus. Patkányoknál és nyulaknál nem észleltek teratogenitást. Ugyanakkor a legmagasabb klinikai dózishoz viszonyított expozíciós határok alacsonyak voltak, és ezért az eredmények az emberekre vonatkozóan korlátozott relevanciával bírnak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A ruxolitinib alkalmazása elővigyázatosságból ellenjavallt a terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek a Ruxolitinib Zentiva-kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ha a Ruxolitinib Zentiva-kezelés alatt a beteg terhes lesz, egyénileg kell elvégezni az előny/kockázat arány elemzését, és gondosan meg kell tárgyalni a magzatot érintő potenciális kockázatokat (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A Ruxolitinib Zentiva-t tilos a szoptatás alatt alkalmazni (lásd 4.3 pont), és ezért a kezelés elkezdésekor a szoptatást abba kell hagyni. Nem ismert, hogy a ruxolitinib és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok a ruxolitinib és metabolitjainak kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A ruxolitinib fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs humán adat. Állatkísérletekben nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ruxolitinibnek nincs vagy csak elhanyagolható mértékű szedatív hatása van. Ugyanakkor a Ruxolitinib Zentiva bevétele után szédülést tapasztaló betegeknek tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől vagy a gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Myelofibrosis
A leggyakrabban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatás a thrombocytopenia és az anaemia volt.

A gyógyszer okozta hematológia mellékhatások (bármilyen Common Terminology Criteria for Adverse Events [a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia – CTCAE] fokozat) közé tartozott az anaemia (83,8%), a thrombocytopenia (80,5%) és a neutropenia (20,8%).

Az anaemia, a thrombocytopenia és a neutropenia dózisfüggő hatások.

A három leggyakoribb, gyógyszer okozta nem hematológiai mellékhatás a véraláfutás (33,3%), egyéb vérzések (beleértve az orrvérzést, a beavatkozásokat követő vérzést és a haematuriát is) (24,3%) és a szédülés (21,9%) volt.

A három leggyakoribb, mellékhatásként azonosított nem hematológiai laboratóriumi eltérés az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (40,7%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (31,5%) és a hypertriglyceridaemia (25,2%) volt. A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban sem CTCAE 3. vagy 4. fokozatú hypertriglyceridaemiát vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szintet, sem CTCAE 4. fokozatú emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szintet vagy hypercholesterinaemiát nem figyeltek meg.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 30,0%-ánál figyelték meg.

Polycythaemia vera
A leggyakrabban jelentett mellékhatások az anaemia, valamint a glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése voltak.

A hematológiai mellékhatások (bármilyen CTCAE fokozat) közé tartozott az anaemia (61,8%), a thrombocytopenia (25,0%) és a neutropenia (5,3%). CTCAE 3. vagy 4. fokozatú anaemiát a betegek 2,9%-ánál, thrombocytopeniát pedig 2,6%-ánál jelentettek.

A három leggyakoribb, nem hematológiai mellékhatás a testtömeg-növekedés (20,3%), a szédülés (19,4%) és a fejfájás (17,9%) volt.

A három leggyakoribb, mellékhatásként azonosított, nem hematológiai laboratóriumi eltérés (bármilyen CTCAE fokozat) az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (45,3%) az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (42,6%) és a hypercholesterinaemia (34,7%) volt. Nem figyeltek meg CTCAE 4. fokozatú emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szintet vagy hypercholesterinaemiát, illetve egy esetben megfigyeltek CTCAE 4. fokozatú emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szintet.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 19,4%-ánál figyelték meg.

Akut GvHD
A leggyakrabban jelentett mellékhatások a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél) a thrombocytopenia, az anaemia, a neutropenia, az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint voltak. A gyermek- és serdülőkorú betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások (serdülők esetében a REACH2, gyermekek esetében a REACH4 vizsgálat alapján) a következők voltak: anaemia, neutropenia, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, hypercholesterinaemia és thrombocytopenia.

A REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat) a hematológiai laborértékeltérés mellékhatások a thrombocytopenia (85,2%, illetve 55,1%), az anaemia (75,0%, illetve 70,8%) és a neutropenia (65,1%, illetve 70,0%) voltak. 3. súlyossági fokozatú anaemiát a REACH2 vizsgálatban résztvevő betegek 47,7%-ánál, és a gyermek- és serdülőkorú betegek csoportjának 45,8%-ánál jelentettek. 3. fokozatú thrombocytopeniáról a betegek 31,3%-ánál, 4. fokozatúról pedig 47,7%-ánál számoltak be a REACH2 vizsgálatban, továbbá a gyermek- és serdülőkorú betegeknél ezek az értékek 14,6% és 22,4% voltak. 3. fokozatú neutropeniáról a betegek 17,9%-ánál, 4. fokozatú neutropeniáról pedig a betegek 20,6%-ánál számoltak be a REACH2 vizsgálatban, ezek az értékek gyermek- és serdülőkorú betegek körében 32,0% és 22,0% voltak.

A leggyakoribb nem hematológiai mellékhatások a következők voltak a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat): citomegalovírus- (CMV) fertőzés (32,3%, illetve 31,4%), sepsis (25,4%, illetve

9,8%), húgyúti fertőzések (17,9%, illetve 9,8%), hypertensio (13,4%, illetve 17,6%) és hányinger (16,4%, illetve 3,9%).

A leggyakoribb nem hematológiai laborértékeltérés mellékhatás a következő volt a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat): emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (54,9%, illetve 63,3%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (52,3%, illetve 50,0%) és hypercholesterinaemia (49,2%, illetve 61,2%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt, azonban a glutamát-piruvát-transzamináz-szint 3. fokozatú emelkedéséről is beszámoltak a betegek 17,6%-ánál a REACH2 vizsgálatban, illetve a betegek 27,3%-ánál a gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 29,4%-ánál figyelték meg a REACH2 vizsgálatban, illetve a betegek 21,6%-ánál a gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

Krónikus GvHD
A leggyakrabban jelentett mellékhatások a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél) az anaemia, a hypercholesterinaemia és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint voltak. A gyermek- és serdülőkorú betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások (serdülők esetében a REACH3, gyermekek esetében a REACH5 vizsgálat alapján) a következők voltak: neutropenia, hypercholesterinaemia és emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint.

A hematológiai laborértékeltérés mellékhatások között szerepelt a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat) az anaemia (68,6%, illetve 49,1%), a neutropenia (36,2%, illetve 59,3%) és a thrombocytopenia (34,4%, illetve 35,2%). 3. súlyossági fokozatú anaemiát a betegek 14,8%-ánál jelentettek a REACH3 vizsgálatban, valamint a gyermek- és serdülőkorú betegek 17,0%-ánál. 3. fokozatú neutropeniáról a betegek 9,5%-ánál, 4. fokozatúról pedig 6,7%-ánál számoltak be a REACH3 vizsgálatban, a gyermek- és serdülőkorú betegek körében ezek az értékek 17,3% és 11,1%. 3. fokozatú thrombocytopeniáról a felnőtt- és serdülőkorú betegek 5,9%-ánál, és 4. fokozatú thrombocytopeniáról pedig 10,7%-ánál számoltak be a REACH3 vizsgálatban, a gyermek- és serdülőkorú betegek körében ezek az értékek 7,7% és 11,1%.

A leggyakoribb, nem hematológiai mellékhatások a következők voltak a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat): hypertensio (15,0%, illetve 14,5%) és fejfájás (10,2%, illetve 18,2%).

A leggyakoribb, nem hematológiai laborértékeltérés mellékhatások a következők voltak a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat): hypercholesterinaemia (52,3%, illetve 54,9%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (52,2%, illetve 45,5%) és emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (43,1%, illetve 50,9%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt, azonban gyermek- és serdülőkorú betegek körében beszámoltak 3. fokozatú laborérték-eltérésekről is, úgy mint az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (14,9%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (11,5%).

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 18,1%-ánál figyelték meg a REACH3 vizsgálatban, valamint a betegek 14,5%-ánál figyelték meg gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A ruxolitinib biztonságosságát myelofibrosisos betegeknél két III. fázisú vizsgálat (a COMFORT-I és a COMFORT-II) hosszú távú követési adatainak felhasználásával értékelték. Az adatok részben olyan betegektől származtak, akiket kiinduláskor ruxolitinib-kezelésre randomizáltak (n = 301), részben pedig olyan betegektől, akik a kontrollkezelésekről való átkeresztezés után kaptak ruxolitinibet

(n = 156). A medián expozíció – amelyen a myelofibrosisos betegeknél bekövetkező mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 30,5 hónap volt (tartomány: 0,3–68,1 hónap).

A ruxolitinib biztonságosságát polycythemia verában szenvedő betegeknél két III. fázisú vizsgálat (a RESPONSE és a RESPONSE 2) hosszú távú követési adatainak felhasználásával értékelték. Az adatok részben olyan betegektől származtak, akiket kiinduláskor ruxolitinib-kezelésre randomizáltak (n = 184), részben pedig olyan betegektől, akik a kontrollkezelésekről való átkeresztezés után kaptak ruxolitinibet (n = 156). A medián expozíció – amelyen a polycythemia verában szenvedő betegeknél bekövetkező mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 41,7 hónap volt (tartomány: 0,03–59,7 hónap).

A ruxolitinib biztonságosságát akut GvHD-ben szenvedő betegek körében a REACH2, III. fázisú vizsgálatban és a REACH4, II. fázisú vizsgálatban értékelték. A REACH2 vizsgálatban végzett értékelésben 201, ≥ 12 éves beteg, köztük az eredetileg a ruxolitinib-kezelésre randomizált betegek (n = 152), valamint a legjobb, rendelkezésre álló kezelést (*best available therapy*, BAT) kapó vizsgálati karról való átkeresztezés után ruxolitinibet kapó betegek (n = 49) adatait vették figyelembe. A medián expozíció – amelyen a mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 8,9 hét volt (tartomány: 0,3–66,1 hét). A ≥ 2 éves gyermek- és serdülőkorú betegek körében (6 beteg a REACH2 vizsgálatban és 45 beteg a REACH4 vizsgálatban) a medián expozíció 16,7 hét volt (tartomány: 1,1–48,9 hét).

A ruxolitinib biztonságosságát krónikus GvHD-ben szenvedő betegek körében a REACH3, III. fázisú vizsgálatban és a REACH5, II. fázisú vizsgálatban értékelték. A REACH3 vizsgálatban végzett értékelésben 226, ≥ 12 éves beteg, köztük az eredetileg a ruxolitinib-kezelésre randomizált betegek (n = 165), valamint a BAT-ről való átkeresztezés után ruxolitinibet kapó betegek (n = 61) adatait vették figyelembe. A medián expozíció – amelyen a mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 41,4 hét volt (tartomány: 0,7–127,3 hét). A ≥ 2 éves gyermek- és serdülőkorú betegek körében (10 beteg a REACH3 vizsgálatban és 45 beteg a REACH5 vizsgálatban) a medián expozíció 57,1 hét volt (tartomány: 2,1–155,4 hét).

A klinikai vizsgálati programban a gyógyszer okozta mellékhatások súlyosságát a CTCAE besorolása alapján értékelték, melyben a definíció szerint 1. fokozat = enyhe, 2. fokozat = közepesen súlyos, 3. fokozat = súlyos, 4. fokozat = életveszélyes vagy rokkantságot okozó, 5. fokozat = halál.

A klinikai vizsgálatokban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások MF és PV esetében (6. táblázat), illetve GvHD esetében (7. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat Az MF és a PV III. fázisú vizsgálataiban jelentett mellékhatások gyakorisági kategóriái

Gyógyszer okozta mellékhatás	Gyakorisági kategória a myelofibrosisos betegeknél	Gyakorisági kategória a polycytaemia verában szenvedő betegeknél
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Húgyúti fertőzések[d]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Herpes zoster-fertőzés[d]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pneumonia	Nagyon gyakori	Gyakori
Sepsis	Gyakori	Nem gyakori
Tuberculosis	Nem gyakori	Nem ismert[e]
HBV-reaktiváció	Nem ismert[e]	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek[a,d]		

Gyógyszer okozta mellékhatás	Gyakorisági kategória a myelofibrosisos betegeknél	Gyakorisági kategória a polycytaemia verában szenvedő betegeknél
Anaemia[a]	-	-
CTCAE[c] 4. fokozat (< 6,5 g/dl)	Nagyon gyakori	Nem gyakori
CTCAE[c] 3. fokozat (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Nagyon gyakori	Gyakori
Bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Thrombocytopenia[a]		
CTCAE[c] 4. fokozat (< 25 000/mm^3)	Gyakori	Nem gyakori
CTCAE[c] 3. fokozat (50 000–25 000/mm^3)	Nagyon gyakori	Gyakori
Bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Neutropenia[a]		
CTCAE[c] 4. fokozat (< 500/mm^3)	Gyakori	Nem gyakori
CTCAE[c] 3. fokozat (< 1000–500/mm^3)	Gyakori	Nem gyakori
Bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
Pancytopenia[a,b]	Gyakori	Gyakori
Vérzés (bármilyen vérzés, beleértve az intracranialis, a gastrointestinalis vérzést, a véraláfutást és egyéb vérzést is)	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Véraláfutás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gastrointestinalis vérzés	Nagyon gyakori	Gyakori
Intracranialis vérzés	Gyakori	Nem gyakori
Egyéb vérzések (beleértve az epistaxist, a beavatkozást követő vérzést és a haematuriát is)	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Hypercholesterinaemia[a] bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertriglyceridaemia[a] bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Testtömeg-növekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Szédülés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Emelkedett lipázszint, bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Flatulentia	Gyakori	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint[a]		
CTCAE[c] 3. fokozat (a normálérték felső határának több mint 5-szöröse – 20-szorosa)	Gyakori	Gyakori

Gyógyszer okozta mellékhatás	Gyakorisági kategória a myelofibrosisos betegeknél	Gyakorisági kategória a polycytaemia verában szenvedő betegeknél
Bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint[a]		
Bármilyen CTCAE[c] fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek		
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

[a] A gyakoriság a laboratóriumi értékek a kiindulási értékhez képest újonnan fellépő vagy rosszabbodó eltérésein alapul.
[b] A pancytopenia meghatározása: a hemoglobin szintje < 100 g/l, a vérlemezkeszám < 100 × 10^9/l, valamint a neutrofilszám < 1,5 × 10^9/l (vagy 2. súlyossági fokú alacsony fehérvérsejtszám, ha a neutrofilszám nem ismert) egyidejűleg, ugyanazon laborvizsgálat eredményében.
[c] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) 3.0 verzió; 1. fokozat = enyhe, 2. fokozat = közepesen súlyos, 3. fokozat = súlyos és 4. fokozat = életveszélyes.
[d] Ezeket a mellékhatásokat részletezzük a szövegben.
[e] A forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatás.

A kezelés abbahagyásakor a myelofibrosisos betegek a myelofibrosis tüneteinek visszatérését észlelhetik, ilyen például a fáradtság, csontfájdalom, láz, pruritus, éjszakai verejtékezés, tünetekkel járó splenomegalia és fogyás. A myelofibrosisban végzett klinikai vizsgálatokban a myelofibrosis tüneteinek összesített tünetpontszáma az adagolás abbahagyása után 7 napon belül visszatért a kiindulási értékre (lásd 4.4 pont).

7. táblázat A GvHD klinikai vizsgálataiban jelentett mellékhatások gyakorisági kategóriája

	Akut GvHD (REACH2)	Akut GvHD (gyermekek és serdülők)	Krónikus GvHD (REACH3)	Krónikus GvHD (gyermekek és serdülők)
Mellékhatás	**Gyakorisági kategória**	**Gyakorisági kategória**	**Gyakorisági kategória**	**Gyakorisági kategória**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések				
CMV-fertőzések	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
CTCAE[3] ≥ 3. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori	NÉ[5]
Sepsis	Nagyon gyakori	Gyakori	-[6]	-[6]
CTCAE ≥ 3. fokozat[4]	Nagyon gyakori	Gyakori	-[6]	-[6]
Húgyúti fertőzések	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
BK-vírusfertőzések	-[6]	-[6]	Gyakori	Gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	-[6]	-[6]	Nem gyakori	NÉ[5]

	Akut GvHD (REACH2)	Akut GvHD (gyermekek és serdülők)	Krónikus GvHD (REACH3)	Krónikus GvHD (gyermekek és serdülők)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Thrombocytopenia[1]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anaemia[1]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Neutropenia[1]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 4. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Pancytopenia[1,2]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	-[6]	-[6]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Hypercholesterinaemia[1]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Gyakori	NÉ[5]	Gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	Gyakori	NÉ[5]	Nem gyakori	Gyakori
Testtömeg-növekedés	-[6]	-[6]	Gyakori	Gyakori
CTCAE ≥3. fokozat	-[6]	-[6]	NÉ[5]	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Fejfájás	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	Nem gyakori	NÉ[5]	Gyakori	Gyakori
Érbetegségek és tünetek				
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Emelkedett lipázszint[1]	-[6]	-[6]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	-[6]	-[6]	Gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	-[6]	-[6]	Nem gyakori	Gyakori
Emelkedett amilázszint[1]	-[6]	-[6]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	-[6]	-[6]	Gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	-[6]	-[6]	Gyakori	NÉ[5]
Hányinger	Nagyon gyakori	Gyakori	-[6]	-[6]
CTCAE ≥ 3. fokozat	Nem gyakori	NÉ[5]	-[6]	-[6]
Székrekedés	-[6]	-[6]	Gyakori	Gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	-[6]	-[6]	NÉ[5]	NÉ[5]

	Akut GvHD (REACH2)	Akut GvHD (gyermekek és serdülők)	Krónikus GvHD (REACH3)	Krónikus GvHD (gyermekek és serdülők)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint[1]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 4. fokozat	Gyakori	NÉ[5]	Nem gyakori	Gyakori
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint[1]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 4. fokozat	NÉ[5]	NÉ[5]	Nem gyakori	NÉ[5]
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben[1]	-[6]	-[6]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	-[6]	-[6]	Gyakori	NÉ[5]
CTCAE 4. fokozat	-[6]	-[6]	Gyakori	NÉ[5]
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
A vér emelkedett kreatininszintje[1]	-[6]	-[6]	Nagyon gyakori	Gyakori
CTCAE 3. fokozat	-[6]	-[6]	Gyakori	NÉ[5]
CTCAE 4. fokozat	-[6]	-[6]	NÉ[5]	NÉ[5]

[1] A gyakoriság a laboratóriumi értékek a kiindulási értékhez képest újonnan fellépő vagy rosszabbodó eltérésein alapul.

[2] A pancytopenia meghatározása: a hemoglobin szintje < 100 g/l, a vérlemezkeszám < 100 × 10^9/l, valamint a neutrofilszám < 1,5 × 10^9/l (vagy 2. súlyossági fokú alacsony fehérvérsejtszám, ha a neutrofilszám nem ismert) egyidejűleg, ugyanazon laboratóriumi vizsgálat eredményében.

[3] CTCAE 4.03. verzió.

[4] A legalább 3. fokozatú sepsisbe beletartozik 20 (10%) 5. fokozatú esemény a REACH2 vizsgálatban. Nem fordultak elő 5. fokozatú események a gyermekek és serdülők körében.

[5] NÉ: nem értelmezhető, nem számoltak be esetekről

[6] A „-” ebben az indikációban nem azonosított mellékhatást jelöl

Kiválasztott mellékhatások leírása

Anaemia
A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban az első, CTCAE 2. vagy magasabb fokozatú anaemia megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,5 hónap volt. Egy beteg (0,3%) hagyta abba a kezelést anaemia miatt.

A ruxolitinibet kapó betegeknél 8-12 hetes kezelés után a hemoglobinszint átlagos csökkenése egy, a kiindulási szinthez viszonyított, megközelítőleg 10 g/literrel alacsonyabb mélypontot ért el, majd ezután fokozatosan javult, és egy új dinamikus egyensúlyi állapotot ért el, ami megközelítőleg 5 g/literrel volt alacsonyabb, mint a kiindulási szint. Ezt a dinamizmust attól függetlenül is megfigyelték a betegeknél, hogy kaptak-e vérátömlesztést a kezelés alatt.

A randomizált, placebokontrollos COMFORT-I vizsgálatban a ruxolitinibbel kezelt myelofibrosisos betegek 60,6%-a és a placebóval kezelt myelofibrosisos betegek 37,7%-a kapott a randomizált kezelés alatt vörösvértest transzfúziót. A COMFORT-II vizsgálatban a vörösvértest transzfúzió aránya 53,4% volt a ruxolitinib-karon, és 41,1% volt a legjobb rendelkezésre álló kezelés karon.

A pivotális vizsgálatok randomizált periódusában az anaemia kevésbé gyakori volt a polycythaemia verában szenvedő betegeknél, mint a myelofibrosisos betegeknél (40,8% versus 82,4%). CTCAE 3. és 4. fokozatú eseményeket a polycythemia verás populáció 2,7%-ánál jelentettek, miközben a myelofibrosisos betegeknél a gyakoriság 42,56% volt.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 75,0%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról és a betegek 47,7%-ánál számoltak be a CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról, míg a krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) a betegek 68,6%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról és a betegek 14,8%-ánál számoltak be a CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról. Az akut GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegek körében a betegek 70,8%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról, míg 45,8%-ánál CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról, ezek az arányok a krónikus GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegek körében 49,1% és 17,0% voltak.

Thrombocytopenia
A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopenia alakult ki, az annak megjelenéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 8 hét volt. A thrombocytopenia a dózis csökkentésével vagy az adagolás abbahagyásával rendszerint reverzibilis volt. A vérlemezkeszám 50 000/mm^3-es szint fölé történő emelkedéséig eltelt medián időtartam 14 nap volt. A randomizációs időszak alatt thrombocyta transzfúziót a ruxolitinibet kapó betegek 4,7%-ának, míg a kontroll terápiás protokoll szerinti kezelést kapó betegek 4,0%-ának adtak. A kezelés thrombocytopenia miatti abbahagyása a ruxolitinibet kapó betegek 0,7%-ánál, míg a kontroll terápiás protokoll szerinti kezelést kapó betegek 0,9%-ánál fordult elő. Azoknál a betegeknél, akiknek a thrombocytaszáma a ruxolitinib adásának elkezdése előtt 100 000/mm^3 - 200 000/mm^3 között volt, nagyobb gyakorisággal fordult elő 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopenia, mint azoknál a betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma > 200 000/mm^3 volt (64,2% versus 38,5%).

A pivotális vizsgálatok randomizált periódusában azoknak a betegeknek az aránya, akiknél thrombocytopeniát észleltek, alacsonyabb volt a polycythemia verában szenvedő betegeknél (16,8%), mint a myelofibrosisos betegeknél (69,8%). A súlyos (vagyis CTCAE 3. és 4. fokozatú) thrombocytopenia gyakorisága alacsonyabb volt a polycythemia verában szenvedő betegeknél (2,7%), mint a myelofibrosisos betegeknél (11,6%).

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 31,3%-ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 47,7%-ánál számoltak be 4. fokozatú thrombocytopeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú thrombocytopenia (5,9% illetve 10,7%), mint akut GvHD esetében. A 3. fokozatú (14,6%) és a 4. fokozatú (22,4%) thrombocytopenia gyakorisága akut GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegek esetében alacsonyabb volt, mint a REACH2 vizsgálatban. A krónikus GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegeknél ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú thrombocytopenia (7,7%, illetve 11,1%), mint akut GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegek esetében.

Neutropenia
A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú neutropenia alakult ki, az annak megjelenéséig eltelt medián időtartam 12 hét volt. A randomizációs időszak alatt a dózis neutropenia miatti stabilizálásáról vagy csökkentéséről a betegek 1,0%-ánál számoltak be, és a betegek 0,3%-a hagyta abba a kezelést neutropenia miatt.

A polycythemia verában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok randomizált periódusában a ruxolitinibbel kezelt betegek 1,6%-ánál számoltak be neutropeniáról, míg ez az arány a referenciakezelések esetében 7% volt. A ruxolitinib-karon egy betegnél CTCAE 4. fokozatú neutropenia alakult ki. A ruxolitinibbel kezelt betegek kiterjesztett követése során 2 betegnél számoltak be CTCAE szerinti 4. fokozatú neutropeniáról.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 17,9%-ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 20,6%-ánál számoltak be 4. fokozatú neutropeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú

vizsgálatában (REACH3) ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú neutropenia (9,5% illetve 6,7%), mint akut GvHD esetében. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a 3., illetve a 4. fokozatú neutropenia gyakorisága 32,0%, illetve 22,0% volt akut GvHD esetében, és 17,3%, illetve 11,1% krónikus GvHD esetében.

Vérzés
A myelofibrosisban végzett III. fázisú, pivotális vizsgálatokban vérzéses eseményekről (beleértve az intracranialis, a gastrointestinalis vérzést, a véraláfutást és egyéb vérzéses eseményeket is) a ruxolitinibet kapó betegek 32,6%-ánál és a referenciakezeléseket (placebo vagy a legjobb rendelkezésre álló kezelés) kapó betegek 23,2%-ánál számoltak be. A 3 és 4. fokozatú események gyakorisága a ruxolitinibbel vagy a referenciakezelésekkel kezelt betegeknél hasonló volt (4,7% versus 3,1%). A kezelés alatt jelentkező vérzéses esemény a betegek többségénél (65,3%) véraláfutás volt. Véraláfutással járó eseményt a ruxolitinibet szedő betegeknél gyakrabban jelentettek, mint a referenciakezelések mellett (21,3%, illetve 11,6%). Intracranialis vérzésről a ruxolitinibet kapó betegek 1%-ánál és a referenciakezeléseket kapó betegek 0,9%-ánál számoltak be. Gastrointestinalis vérzésről a ruxolitinibet kapó betegek 5,0%-ánál, míg a referenciakezeléseket kapó betegek 3,1%-ánál számoltak be. Egyéb vérzéses eseményről (olyan eseményeket is beleértve, mint például az epistaxis, a beavatkozásokat követő vérzés és a haematuria) a ruxolitinibet kapó betegek 13,3%-ánál és a referenciakezeléseket kapó betegek 10,3%-ánál számoltak be.

A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok hosszú távú követése során a vérzéses események összesített gyakorisága a követés időtartamának növekedésével arányosan emelkedett. A leggyakrabban jelentett vérzéses esemény a véraláfutás volt (33,3%). Intracranialis vérzésről a betegek 1,3%-ánál, gastrointestinalis vérzésről pedig a betegek 10,1%-ánál számoltak be.

A polycythaemia verában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok összehasonlító periódusában vérzéses eseményekről (köztük intracranialis és gastrointestinalis vérzésről, véraláfutásról és egyéb vérzéses eseményekről) a ruxolitinibbel kezelt betegek 16,8%-ánál, a RESPONSE vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 15,3%-ánál, és a RESPONSE 2 vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 12,0%-ánál számoltak be. Véraláfutásról a ruxolitinibbel kezelt betegek 10,3%-ánál, a RESPONSE vizsgálatban a legjobb rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 8,1%-ánál, valamint a RESPONSE 2 vizsgálatban a legjobb rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 2,7%-ánál számoltak be. A ruxolitinibet kapó betegeknél nem számoltak be intracranialis vérzés vagy gastrointestinalis vérzés eseményekről. Egy, ruxolitinibbel kezelt betegnél észleltek egy 3. fokozatú vérzéses eseményt (beavatkozást követő vérzés). 4. fokozatú vérzésről nem számoltak be. Egyéb vérzéses eseményekről (köztük olyan eseményekről, mint például az epistaxis, a beavatkozást követő vérzés, az ínyvérzés) a ruxolitinibbel kezelt betegek 8,7%-ánál, a RESPONSE vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 6,3%-ánál, és a RESPONSE 2 vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 6,7%-ánál számoltak be.

A polycythemia verában végzett III. fázisú vizsgálatok hosszú távú követése során a vérzéses események összesített gyakorisága a követés időtartamának növekedésével arányosan emelkedett. A leggyakrabban jelentett vérzéses esemény a véraláfutás volt (17,4%). Intracranialis vérzésről a betegek 0,3%-ánál, gastrointestinalis vérzésről pedig a betegek 3,5%-ánál számoltak be.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH2) összehasonlító szakaszában a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 25,0%-ánál, illetve a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati kar betegeinek 22,0%-ánál számoltak be vérzéses eseményekről. A vérzéses események alcsoportjai általánosságban hasonlóak voltak a kezelési karokon: véraláfutással kapcsolatos események (5,9% a ruxolitinibet és 6,7% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon), gastrointestinalis események (9,2%, illetve 6,7%) és egyéb vérzéses események (13,2%, illetve 10,7%). Intracranialis vérzéssel járó eseményeket a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 0,7%-ánál, a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon pedig egyetlen betegnél sem jelentettek. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a vérzéses események gyakorisága 23,5% volt. A betegek ≥ 5%-ánál jelentett események a haemorrhagiás cystitis és az epistaxis voltak (5,9% mindkettő esetében). Nem számoltak be intracranialis vérzéssel járó eseményekről gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH3) összehasonlító szakaszában a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 11,5%-ánál, illetve a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati kar betegeinek 14,6%-ánál számoltak be vérzéses eseményekről. A vérzéses események alcsoportjai általánosságban hasonlóak voltak a kezelési karokon: véraláfutással kapcsolatos események (4,2% a ruxolitinibet és 2,5% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon), gastrointestinalis események (1,2%, illetve 3,2%) és egyéb vérzéses események (6,7% ,illetve 10,1%). Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a vérzéses események gyakorisága 9,1% volt. A következő eseményekről számoltak be: epistaxis, haematochesia, haematoma, beavatkozást követő vérzés és bőrvérzés (1,8% valamennyi esetében). Krónikus GvHD-s betegeknél nem számoltak be intracranialis vérzéssel járó eseményekről.

Fertőzések
A myelofibrosisban végzett III. fázisú pivotális vizsgálatokban 3. vagy 4. fokozatú húgyúti fertőzésről a betegek 1,0%-ánál, herpes zosterről 4,3%-uknál és tuberculosisról 1,0%-uknál számoltak be.
III. fázisú klinikai vizsgálatokban a betegek 3,0%-ánál sepsist jelentettek. A ruxolitinibbel kezelt betegek kiterjesztett követése szerint nem mutatkozik a sepsisnek az idő múlásával megnövekedett arányára irányuló trend.

A polycythemia verában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok randomizált periódusában egy (0,5%) CTCAE 3. fokozatú húgyúti fertőzésről számoltak be, és 4. fokozatú húgyúti fertőzésről nem számoltak be. A herpes zoster fertőzés aránya a polycythemia verában (4,3%), és a myelofibrosisban szenvedő betegeknél (4,0%) hasonló volt. A polycythemia verában szenvedő betegeknél egy esetben CTCAE 3. fokozatú, postherpeticus neuralgiáról számoltak be. Pneumoniát a ruxolitinibbel kezelt betegek 0,5%-ánál, míg a referenciakezeléseket kapók 1,6%-ánál jelentettek. A ruxolitinib-karon egyetlen betegnél sem számoltak be sepsisről vagy tuberculosisról.

A polycythemia verában végzett III. fázisú vizsgálatok hosszú távú követése során a következő fertőzésekről számoltak be gyakran: húgyúti fertőzések (11,8%), herpes zoster fertőzés (14,7%) és pneumonia (7,1%). Sepsist a betegek 0,6%-ánál jelentettek. A hosszú távú követés során egyetlen betegnél sem számoltak be tuberculosisról.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2), az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 9,9%-ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 3,3%-uknál), míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 10,7% volt (≥ 3. fokozatú: 6,0%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 28,3%-ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 9,3%-uknál), míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 24,0% volt (≥ 3. fokozatú: 10,0%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 12,5%-ánál számoltak be sepsises eseményekről (≥ 3. fokozatúról 11,1%-uknál), míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 8,7% volt (≥ 3. fokozatú: 6,0%). BK-vírusfertőzést csak a ruxolitinibet alkalmazó vizsgálati karon jelentettek 3 betegnél; az esetek egyike volt 3. fokozatú. A ruxolitinibet kapó betegek *kiterjesztett követése* során a betegek 17,9%-ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 6,5%-uknál), CMV-fertőzéseket pedig 32,3%-uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 11,4%). Nagyon kevés betegnél tapasztaltak szervi érintettséggel járó CMV-fertőzést; bármilyen súlyosságú CMV okozta colitisről négy, CMV okozta enteritisről kettő, CMV okozta gastrointestinalis fertőzésről pedig egy betegnél számoltak be. A betegek 25,4%-ánál számoltak be sepsises eseményekről, a septicus sokkot is beleértve (≥ 3. fokozatúról 21,9%-uknál). Húgyúti fertőzés és sepsis eseményekről ritkábban számoltak be akut GvHD-s gyermekkorú betegeknél (9,8% mindkettő esetben), mint felnőtt- és serdülőkorú betegeknél. CMV-fertőzésről a gyermek- és serdülőkorú betegek 31,4%-ánál számoltak be (3. fokozatú: 5,9%).

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3), az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 8,5%-ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,2%-uknál), míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 6,3% volt (≥ 3. fokozatú: 1,3%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 5,5%-ánál számoltak be BK-vírusfertőzésről (≥ 3. fokozatúról 11,1%-uknál), míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 1,3% volt. A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 9,1%-ánál számoltak be CMV-fertőzésekről

(≥ 3. fokozatúról 1,8%-uknál), míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 10,8% volt (≥ 3. fokozatú: 1,9%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 2,4%-ánál számoltak be sepsises eseményekről (≥ 3. fokozatúról 2,4%-uknál), míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 6,3% volt (≥ 3. fokozatú: 5,7%). A ruxolitinibet kapó betegek *kiterjesztett követése* során 9,3%-uknál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,3%-uknál), BK-vírusfertőzéseket pedig 4,9%-uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 0,4%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 8,8%-ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,3%-uknál), sepsissel járó eseményeket pedig 3,5%-uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 3,5%). A krónikus GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegek 5,5%-ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (3. fokozatúról 1,8%-uknál), BK-vírusfertőzést pedig 1,8%-uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú nem fordult elő). A betegek 7,3%-ánál fordult elő CMV-fertőzés (amelyek egyike sem volt ≥ 3. fokozatú).

Emelkedett lipázszint
A RESPONSE vizsgálat véletlen besorolásos szakaszában a lipázértékek romlása nagyobb mértékű volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon, mint a kontroll vizsgálati karon; ezt főleg az 1. fokozatú emelkedések különbségei okozták (18,2%, illetve 8,1%). A ≥ 2. fokozatú emelkedések hasonlóak voltak a kezelési karokon. A RESPONSE 2 vizsgálatban a gyakoriság hasonló volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar és a kontroll vizsgálati kar között (10,8%, illetve 8%). A polycythemia verában végzett III. fázisú vizsgálatok hosszú távú követése során a betegek 7,4%-ánál számoltak be a lipázértékek 3. fokozatú és 0,9%-ánál 4. fokozatú emelkedéséről. Ezeknél a betegeknél nem számoltak be emelkedett lipázértékekkel járó pancreatitis egyidejűleg fennálló jeleiről és tüneteiről.

A myelofibrosisban végzett III. fázisú COMFORT-I és COMFORT-II vizsgálatokban a ruxolitinibet kapó vizsgálati karokon a betegek 18,7%-ánál és 19,3%-ánál, míg a kontroll vizsgálati karok 16,6%-ánál és 14,0%-ánál jelentettek emelkedett lipázértékeket. Az emelkedett lipázértékekkel érintett betegeknél nem számoltak be pancreatitis egyidejűleg fennálló jeleiről és tüneteiről.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH2) *összehasonlító szakaszában* a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 19,7%-ánál számoltak be újonnan fellépő vagy rosszabbodó lipázérték-eltérésekről, míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 12,5% volt; az ennek megfelelő 3. fokozatú (3,1%, illetve 5,1%) és a 4. fokozatú (0%, illetve 0,8%) lipázérték-emelkedések gyakorisága hasonló volt. A ruxolitinibbel kezelt betegek kiterjesztett követése során a betegek 32,2%-ánál számoltak be lipázszint-emelkedésről; 3. fokozatú eseményről a betegek 8,7%-ánál, 4. fokozatú eseményről pedig 2,2%-ánál számoltak be. Emelkedett lipázszintről a gyermek- és serdülőkorú betegek 20,4%-ánál számoltak be (3. fokozatú: 8,5%, 4. fokozatú: 4,1%).

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH3) *összehasonlító szakaszában* a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 32,1%-ánál számoltak be újonnan fellépő vagy rosszabbodó lipázérték-eltérésekről, míg a BAT-t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 23,5% volt; az ennek megfelelő 3. fokozatú (10,6%, illetve 6,2%) és a 4. fokozatú (0,6%, illetve 0%) lipázérték-emelkedések gyakorisága hasonló volt. A ruxolitinibbel kezelt betegek *kiterjesztett követése* során a betegek 35,9%-ánál számoltak be lipázszint-emelkedésről; 3. és 4. fokozatú eseményt a betegek sorrendben 9,5%-ánál, illetve 0,4%-ánál figyeltek meg. Emelkedett lipázszintről ritkábban (20,4%, 3. fokozatú: 3,8%, 4. fokozatú: 1,9%) számoltak be gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

Emelkedett szisztolés vérnyomás
A myelofibrosisban végzett III. fázisú, pivotális klinikai vizsgálatokban a szisztolés vérnyomásnak a vizsgálat megkezdéséhez képest 20 Hgmm-es vagy nagyobb emelkedését jegyezték fel legalább egy kontrollvizsgálat alkalmával a betegek 31,5%-ánál, szemben a kontrollkezeléssel kezelt betegek 19,5%-ával. A COMFORT-I vizsgálatban (myelofibrosisos betegek) a szisztolés vérnyomás kiindulási értékhez viszonyított átlagos emelkedése 0–2 Hgmm volt a ruxolitinib-karon, szemben a placebokaron észlelt 2–5 Hgmm-es csökkenéssel. A COMFORT-II vizsgálatban az átlagértékek csak kis különbséget mutattak a ruxolitinibbel kezelt és a kontrollal kezelt myelofibrosisos betegek között.

A polycythemia verában végzett pivotális vizsgálat randomizált szakaszában az átlagos szisztolés vérnyomás 0,65 Hgmm-rel emelkedett a ruxolitinib-karon, miközben 2 Hgmm-rel csökkent a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karon.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Összesen 106, 2 - < 18 éves, GvHD-ben szenvedő betegnél végezték el a biztonságossági elemzést: 51 betegnél (45 beteg a REACH4 vizsgálatban és 6 beteg a REACH2 vizsgálatban) az akut GvHD vizsgálatai során, valamint 55 beteg (45 beteg a REACH5 vizsgálatban és 10 beteg a REACH3 vizsgálatban) a krónikus GvHD vizsgálatai során. A ruxolitinib-kezelésben részesült gyermek- és serdülőkorú betegeknél hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg, mint felnőtt betegeknél.

Idősek
A REACH2 vizsgálatban összesen 29, a REACH3 vizsgálatban pedig összesen 25, > 65 éves és ruxolitinibbel kezelt betegnél végezték el a biztonságosság elemzését. Összességében nem azonosítottak új gyógyszerbiztonsági aggályokat, továbbá a > 65 éves betegek biztonságossági profilja általánosságban megfelelt a 18–65 éves betegekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A ruxolitinib túladagolásának nincs ismert antidotuma. Legfeljebb 200 mg-ig terjedő egyszeri dózisokat elfogadható akut tolerabilitással adtak. A javasoltnál magasabb ismételt dózisok fokozott myelosuppressióval, köztük leukopeniával, anaemiával és thrombocytopeniával társultak. Megfelelő szupportív kezelést kell adni.

A hemodialízis várhatóan nem fokozza a ruxolitinib eliminációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok, ATC kód: L01EJ01.

Hatásmechanizmus

A ruxolitinib a Janus-kinázok (Janus Associated Kinase – JAK), a JAK1 és a JAK2 szelektív inhibitora (3,3 nM-os IC_{50}-érték a JAK1 és 2,8 nM-os IC_{50}-érték a JAK2 enzim esetén). Ezek közvetítik számos olyan cytokin és növekedési faktor jelátvitelét, amelyek fontosak a haemopoesishez és az immunfunkcióhoz.

A myelofibrosis és a polycythemia vera myeloproliferativ daganatok, amelyről ismert, hogy a JAK1 és JAK2 jelátvitel-regulációs zavarával társul. Az elgondolások szerint a regulációs zavar kiindulási pontjához tartozik, hogy magas azoknak a keringő cytokineknek a szintje, amelyek aktiválják a JAK-STAT jelutat, hogy olyan funkció-teremtő mutációk alakulnak ki, mint a JAK2V617F, valamint az ellenregulációs mechanizmusok elfojtása. A myelofibrosisos betegek a JAK jelátvitel-regulációs zavarát mutatják, tekintet nélkül a JAK2V617F mutációs státuszra. A JAK2-ben (V617F vagy 12-es exon) aktiváló mutációkat találtak a polycythemia verában szenvedő betegek > 95%-ánál.

A ruxolitinib a JAK2V617F mutálódott protein expressziójával gátolja a JAK-STAT jelátvitelt és a hematológiai malignitások sejtmodelljeinek citokinfüggő, valamint a Ba/F3-sejtek cytokinektől független sejtproliferációját, 80–320 nM közé eső IC_{50}-értékkel.

A JAK-STAT jelátviteli útvonal szerepet játszik számos olyan immunsejttípus fejlődésében, proliferációjában és aktiválódásában, amelyek fontosak a GvHD pathogenesiséhez.

Farmakodinámiás hatások

A ruxolitinib az egészséges alanyoktól és myelofibrosisos és polycythemia verában szenvedő betegektől származó teljes vérben gátolja a cytokin-indukálta STAT3 foszforilációt. A ruxolitinib az adagolás után 2 órával a STAT3 foszforiláció maximális gátlását eredményezi, ami 8 óra múlva mind az egészséges alanyoknál, mind a myelofibrosisos betegeknél a kiindulási szinthez közeli szintre tér vissza, ami azt jelzi, hogy sem az anyavegyület, sem az aktív metabolitok nem akkumulálódnak.

A gyulladásos markereknek, mint például a TNFα-nak, az IL-6-nak és a CRP-nek a szisztémás tünetekkel járó kiindulási emelkedése a myelofibrosisos betegeknél a ruxolitinib-kezelés után lecsökkent. A myelofibrosisos betegek nem váltak az idő múlásával refrakterré a ruxolitinib farmakodinámiás hatásaival szemben. Ehhez hasonlóan, a polycythemia verában szenvedő betegek a gyulladásos markerek kiindulási emelkedését is mutatták, és ezek a markerek a ruxolitinib-kezelés után csökkentek.

Egy egészséges alanyokkal végzett, a QT-távolság alapos vizsgálatában nem volt az egyszeri dózisú vagy akár a maximum 200 mg-os, a terápiás dózist meghaladó dózisban adott ruxolitinib QT/QTc-távolságot megnyújtó hatására utaló jel, ami azt jelzi, hogy a ruxolitinibnek nincs hatása a szív repolarizációjára.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Myelofibrosis
Két randomizált, III. fázisú vizsgálatot (COMFORT-I és COMFORT-II) végeztek myelofibrosisban szenvedő betegeknél (primer myelofibrosis, polycythaemia vera utáni myelofibrosis vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosis). A betegeknek mindkét vizsgálatban tapintható, legalább 5 cm-rel a bordaív alá érő splenomegaliájuk volt, és kockázati kategóriájuk a nemzetközi munkacsoport (International Working Group – IWG) konszenzus kritériumai alapján intermedier-2 vagy magas volt. A ruxolitinib kezdő dózisa a thrombocytaszámon alapult. A $\leq 100\,000/mm^3$ vérlemezkeszámú betegeket nem lehetett beválasztani a COMFORT vizsgálatokba, azonban 69 beteget beválasztottak az EXPAND Ib. fázisú, nyílt elrendezésű, dóziskereső vizsgálatba. Ezt a vizsgálatot myelofibrosisban (primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban) szenvedő betegeknél végezték, akiknek a kiindulási vérlemezkeszáma $\geq 50\,000$ és $< 100\,000/mm^3$ közé esett.

A COMFORT-I vizsgálat egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, 309, olyan beteggel végzett vizsgálat volt, akik vagy refrakterek voltak, vagy nem voltak kezelhetők a rendelkezésre álló kezelésekkel. Az elsődleges hatásossági végpont a 24. héten a lép kiindulási térfogatához viszonyított, mágneses rezonancia vizsgálattal (MRI) vagy komputertomográfiával (CT) mért, ≥ 35%-os csökkenést elérő betegek aránya volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥ 35%-os csökkenés fennmaradása, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél ≥ 50%-ot csökkent az összesített tünetpontszám, a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a módosított myelofibrosis tünetek felmérésére szolgáló (Myelofibrosis Symptom Assessment Form – MFSAF) napló 2.0 verziójával felmért, összesített tünetpontszámban bekövetkezett változás, valamint a teljes túlélés.

A COMFORT-II vizsgálat egy 219 beteggel végzett, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat volt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták ruxolitinibre vagy a legjobb rendelkezésre álló kezelésre. A legjobb rendelkezésre álló kezelés karon a betegek 47%-a kapott hidroxikarbamidot és a betegek 16%-a glükokortikoidot kapott. Az elsődleges hatásossági végpont a 48. héten a lép térfogatának kiindulási értékéhez viszonyított, MRI-vel vagy CT-vel mért, ≥ 35%-os csökkenését elérő betegek aránya volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a léptérfogat ≥ 35%-os csökkenését elérő betegek aránya, és a kiindulási léptérfogat ≥ 35%-os csökkenése fennmaradásának időtartama.

A COMFORT-I és a COMFORT-II vizsgálatban a betegek kiindulási demográfiai jellemzői és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás kar között hasonlóak voltak.

8. táblázat A lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥ 35%-os csökkenést elérő betegek aránya a 24. héten a COMFORT-I és a 48. héten a COMFORT-II vizsgálatban (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N = 155)	Placebo (N = 153)	Ruxolitinib (N = 144)	Legjobb rendelkezésre álló kezelés (N = 72)
Időpontok	24. hét		48. hét	
A léptérfogat ≥ 35%-os csökkenését elérő betegek száma (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95%-os konfidenciaintervallum	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	

A ruxolitinib-csoport betegeinek szignifikánsan nagyobb aránya ért el a lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥ 35%-os csökkenést (8. táblázat), tekintet nélkül a JAK2V617F mutáció jelenlétére vagy hiányára (9. táblázat) vagy a betegség altípusára (primer myelofibrosis, polycythaemia vera utáni myelofibrosis vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosis).

9. táblázat A lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥35%-os csökkenést elérő betegek aránya JAK mutációs státusz szerint (biztonságossági csoport)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Legjobb rendelkezésre álló kezelés	
JAK mutációs státusz	Pozitív (N = 113) n (%)	Negatív (N = 40) n (%)	Pozitív (N = 121) n (%)	Negatív (N = 27) n (%)	Pozitív (N = 110) n (%)	Negatív (N = 35) n (%)	Pozitív (N = 49) n (%)	Negatív (N = 20) n (%)
A léptérfogat ≥ 35%-os csökkenését elérő betegek száma (%)	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Időpont	24 hét után				48 hét után			

A ruxolitinib alkalmazására adott, legalább 24 hétig fennmaradó, a lép méretén alapuló válaszreakció (≥ 35%-os csökkenés) valószínűsége 89% volt a COMFORT-I, és 87% volt a COMFORT-II vizsgálatban. A legalább 48 hétig fennmaradó, a lép méretén alapuló válaszreakció 52% volt a COMFORT-II vizsgálatban.

A COMFORT-I vizsgálatban a ruxolitinib-csoport betegeinek 45,9%-a érte el a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig az összesített tünetpontszám ≥ 50%-os javulását (az MFSAF napló 2.0 verzió alkalmazásával mérve), szemben a placebocsoportban észlelt 5,3%-kal (p < 0,0001,

khí-négyzet próbával számítva). Az EORTC QLQ-C30 kérdőívvel mért, a globális egészségi státuszban a 24. héten bekövetkezett átlagos változás +12,3 volt a ruxolitinib és -3,4 volt a placebo esetén ($p < 0,0001$).

A COMFORT-I vizsgálatban, a 34,3 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinib-karra randomizált betegeknél a halálozási ráta 27,1% volt, szemben a placebóra randomizált betegeknél észlelt 35,1%-kal; HR 0,687; 95%-os CI 0,459; 1,029; $p = 0,0668$.

A COMFORT-I vizsgálatban, a 61,7 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinib-karra randomizált betegeknél a halálozási ráta 44,5% volt (155 beteg közül 69), szemben a placebóra randomizált betegeknél észlelt 53,2%-kal (154 beteg közül 82). A ruxolitinib-karon 31%-os halálozási kockázat-csökkenés volt a placebóhoz képest (HR 0,69; 95%-os CI 0,50; 0,96; $p = 0,025$).

A COMFORT-II vizsgálatban, a 34,7 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinibra randomizált betegeknél a halálozási ráta 19,9% volt, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelésre randomizált betegeknél észlelt 30,1%-kal; HR 0,48; 95%-os CI 0,28; 0,85; $p = 0,009$. A ruxolitinib-karon észlelt alacsonyabb halálozási rátát mindkét vizsgálatban főként a post-polycythaemia vera és a post-essentialis thrombocythaemia alcsoportokból nyert eredmények határozták meg.

A COMFORT-II vizsgálatban, az 55,9 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinib-karra randomizált betegeknél a halálozási ráta 40,4% volt (146 beteg közül 59), szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelésre randomizált betegeknél észlelt 47,9%-kal (73 beteg közül 35). A ruxolitinib-karon 33%-os halálozási kockázat-csökkenés volt, a legjobb, rendelkezésre álló kezelési karhoz képest (HR 0,67; 95%-os CI 0,44; 1,02; $p = 0,062$).

Polycythaemia vera
Egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatot (RESPONSE) végeztek 222 olyan, polycythemia verás beteggel, akik rezisztensek a hidroxikarbamidra vagy nem tolerálják azt, a European LeukemiaNet (ELN) nemzetközi munkacsoport által publikált kritériumok alapján. Száztíz beteget randomizáltak a ruxolitinib-karra, és 112 beteget a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karra. A ruxolitinib kezdő dózisa naponta kétszer 10 mg volt. Ezután a dózisokat az egyes betegeknél a tolerabilitás és a hatásosság alapján módosították, úgy, hogy a maximális dózis naponta kétszer 25 mg volt. A legjobb, rendelkezésre álló kezelést a vizsgálatot végző választotta ki minden egyes betegnél, és hidroxikarbamidot (59,5%), interferont/pegilált interferont (11,7%), anagrelidet (7,2%), pipobrománt (1,8%) és obszervációt (15,3%) tartalmazott.

A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a 2 terápiás kar esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 60 év volt (szélső értékek 33 és 90 év). A ruxolitinib-kar betegeinél a polycythemia vera diagnózis fennállásának medián időtartama 8,2 év volt, és korábban hidroxikarbamidot kaptak, megközelítőleg 3 évig (medián időtartam). A legtöbb betegnél (> 80%) legalább két phlebotomiát végeztek a szűrést megelőző 24 hétben. Nincsenek a hosszú távú túlélésre és a betegség szövődményeinek előfordulási gyakoriságára vonatkozó összehasonlító adatok.

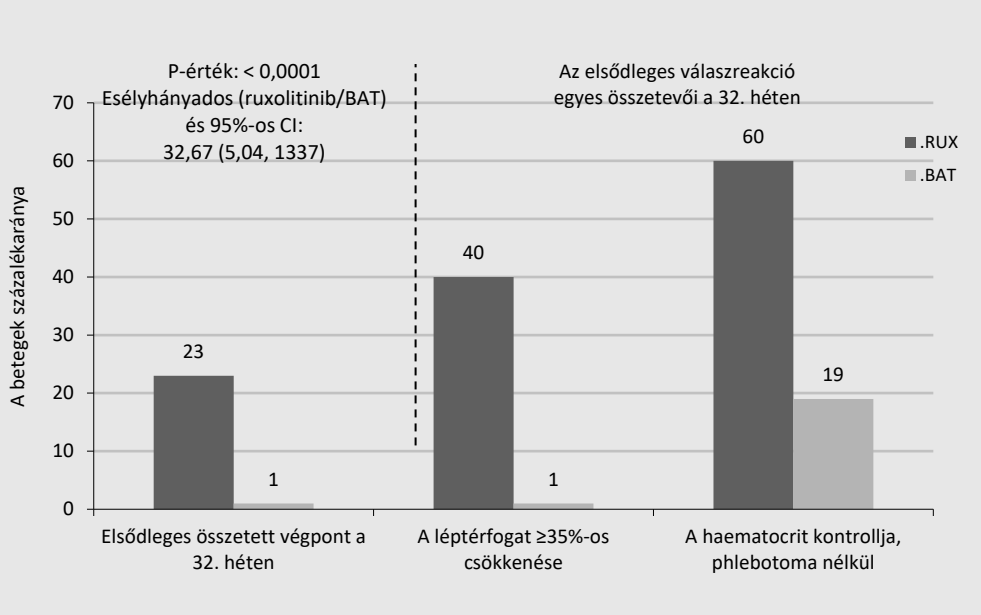
Az elsődleges összetett végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél elérték, hogy hiányoztak a phlebotomiára való alkalmasság feltételei (hematokritérték kontroll), és akiknél ugyanakkor a 32. hétre a kiindulási léptérfogat ≥ 35%-os csökkenését érték el. A phlebotomiára való alkalmasság a definíció szerint az igazolt, 45%-nál magasabb hematokritérték, azaz a kiindulási értéknél legalább 3 százalékponttal magasabb hematokritérték, vagy az igazolt, 48%-nál magasabb hematokritérték, attól függően, hogy melyik volt az alacsonyabb. A legfontosabb másodlagos végpontok közé tartozott azoknak a betegeknek az aránya, akik elérték az elsődleges végpontot, és a 48. hétre nem alakult ki náluk progresszió, valamint azoknak a betegeknek az aránya, akik a 32. hétre teljes hematológiai remissziót értek el.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célját, és a ruxolitinib-csoportban a betegek magasabb aránya érte el az elsődleges összetett végpontot, és egyes összetevőinek mindegyikét. Szignifikánsan több ruxolitinibbel kezelt beteg (23%) ért el egy elsődleges választ ($p < 0,0001$), mint a legjobb,

rendelkezésre álló kezeléssel kezeltek (0,9%). A hematokritérték kontrollját a ruxolitinib-kar betegeinek 60%-ánál érték el, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelés-kar betegeinek 18,8%-ával, és a léptérfogat ≥ 35%-os csökkenését a ruxolitinib-kar betegeinek 40%-ánál érték el, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelés-kar betegeinek 0,9%-ával (1. ábra).

Mindkét legfontosabb másodlagos végpont is teljesült. A teljes hematológiai remissziót elérő betegek aránya 23,6% volt a ruxolitinib-kezelés mellett, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapóknál észlelt 8,0%-kal (p = 0,0013), és a 48. héten tartós elsődleges válaszreakciót elérő betegek aránya 20% volt a ruxolitinib, és 0,9% volt a legjobb, rendelkezésre álló kezelés mellett (p < 0,0001).

1. ábra Az elsődleges végpontot és az elsődleges végpont összetevőit a 32. héten elérő betegek



A tünetek okozta megterhelést az MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form – myeloproliferativ daganat okozta tüneteket értékelő űrlap) összesített tünetpontszám (total symptom score – TSS) elektronikus betegnapló segítségével értékelték, ami 14 kérdést tartalmazott. A 32. héten a ruxolitinibbel kezelt betegek sorrendben 49%-a és 64%-a érte el a TSS-14 és TSS-5 ≥ 50%-os csökkenését, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek mindössze 5%-ával, illetve 11%-ával.

A kezelés kedvező hatásának észlelését a beteg változásról alkotott összbenyomását (Patient Global Impression of Change – PGIC) értékelő kérdőívvel mérték. A ruxolitinibbel kezelt betegek 66%-a, míg a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapók 19%-a számolt be a kezelés elkezdése után már 4 héttel korai javulásról. A kezelés kedvező hatása észlelésének javulása is nagyobb arányú volt a ruxolitinibbel kezelt betegeknél a 32. héten (78% versus 33%).

A RESPONSE vizsgálatban kiegészítő analíziseket is végeztek, hogy értékeljék a válaszreakció tartósságát a 80. héten és a 256. héten a randomizálást követően. A 32. héten elsődleges választ elért 25 beteg közül 3 beteg progrediált a 80. hétig, illetve 6 beteg progrediált a 256. hétig. A válasz 32. héttől a 80. hétig, illetve a 256. hétig tartó fennmaradásának valószínűsége sorrendben 92% és 74% volt (lásd 10. táblázat).

10. táblázat Az elsődleges válasz időtartama a RESPONSE vizsgálatban

	32. hét	80. hét	256. hét
A 32. héten elért elsődleges válasz* n/N (%)	25/110 (23%)	N.A.	N.A.
Az elsődleges választ fenntartó betegek	N.A.	22/25	19/25
Az elsődleges válasz fennmaradásának valószínűsége	N.A.	92%	74%
* Az elsődleges válasz összetett végpontjának feltételei szerint: a phlebotomia indikációjának megszűnése (hematokrit-kontroll) és a kiindulási léptérfogat ≥ 35%-os csökkenése. N.A.: nem alkalmazható			

Egy második randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, IIIb fázisú vizsgálatot (RESPONSE 2) végeztek 149 olyan, polycythaemia verában szenvedő beteggel, akik rezisztensek voltak a hidroxikarbamidra, vagy nem tolerálták azt, de nem volt tapintható splenomegaliájuk. Teljesült az elsődleges végpont, ami a meghatározása szerint a 28. héten megfelelő hematokritértéket elérő betegek aránya (egyenértékű azzal, hogy nincs szükség phlebotomiára) (62,2% a ruxolitinib-karon, illetve 18,7% a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karon). Szintén teljesült a legfontosabb másodlagos végpont, ami a meghatározása szerint a 28. héten teljes hematológiai remissziót elérő betegek aránya (23,0% a ruxolitinib-karon, illetve 5,3% a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karon).

Graft-versus-host betegség
Két randomizált, III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták a ruxolitinibet olyan 12 éves és idősebb, akut GvHD-ben szenvedő (REACH2) és krónikus GvHD-ben szenvedő (REACH3) betegeknél, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációt (alloSCT) követően, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokra és/vagy az egyéb szisztémás kezelésekre. A ruxolitinib kezdő dózisa naponta kétszer 10 mg volt.

Akut graft-versus-host betegség
A REACH2 vizsgálatban 1:1 arányú véletlen besorolás szerint ruxolitinibet vagy BAT-t alkalmaztak 309 olyan betegnél, akiknél II–IV. fokozatú, kortikoszteroid-refrakter, akut GvHD állt fenn. A betegeket az akut GvHD randomizáláskor megállapított súlyossága szerint rétegezték. A kortikoszteroid-refrakter státuszt akkor állapították meg, amikor a betegnél legalább 3 nap elteltével progresszió állt fenn, nem sikerült választ elérnie 7 nap elteltével vagy sikertelen volt a kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése.

A BAT-t a vizsgálóorvos választotta ki egyedi alapon minden beteg számára a következők közül: antitimocita-globulin (ATG), extracorporalis fotoferezis (ECP), mesenchymalis stromasejtek (MSC), kis dózisú metotrexát (MTX), mikofenolát-mofetil (MMF), mTOR-gátlók (everolimusz vagy szirolimusz), etanercept vagy infliximab.

A ruxolitinib vagy BAT mellett a betegek hagyományos allogén őssejt-transzplantációs támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A ruxolitinibet kortikoszteroidok és/vagy kalcineurin-gátlók (CNI), mint például a ciklosporin vagy a takrolimusz, és/vagy topikális vagy inhalációs kortikoszteroid-kezelések folytatólagos alkalmazásának kiegészítésére adták az intézményi irányelveknek megfelelően.

A vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik egy, a kortikoszteroidoktól vagy CNI-től eltérő, korábbi szisztémás kezelést kaptak akut GvHD ellen. A kortikoszteroidok és CNI mellett az akut GvHD ellen alkalmazott korábbi szisztémás gyógyszeres kezelés kizárólag akkor volt folytatható, ha azt az akut GvHD megelőzésére alkalmazták (vagyis az akut GvHD diagnosztizálása előtt elkezdték alkalmazni) a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően.

A BAT-vel kezelt betegek áttérhettek ruxolitinib alkalmazására a 28. napot követően, amennyiben teljesítették a következő kritériumokat:

- nem sikerült elérni az elsődleges végpontként meghatározott választ (teljes válasz [complete response, CR] vagy részleges válasz [partial response, PR]) a 28. napon; VAGY
- e napot követően megszűnt náluk a kezelésre adott válasz és teljesítették a progresszió, a kevert válasz vagy a válasz elmaradásának követelményeit, amelyek a GvHD elleni újabb, további szisztémás immunszuppresszív kezelés alkalmazását tették szükségessé, VALAMINT
- nem álltak fenn náluk krónikus GvHD jelei/tünetei.

A kezelésre reagáló betegeknél fokozatosan csökkenteni lehetett a ruxolitinib dózisát az 56. napi vizitet követően.

A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két vizsgálati kar között. A medián életkor 54 év volt (tartomány: 12–73 év). A vizsgálat résztvevőinek 2,9%-a volt serdülő, 59,2%-a volt férfi és 68,9%-a volt fehér bőrű. A beválasztott betegek többségének rosszindulatú alapbetegsége volt.

Az akut GvHD súlyossága II. fokozatú volt a ruxolitinibet kapó és a BAT-t kapó vizsgálati kar sorrendben 34%-ánál és 34%-ánál, III. fokozatú volt ezek 46%-ánál és 47%-ánál, valamint IV. fokozatú volt ezek 20%-ánál és 19%-ánál.

A ruxolitinib- és a BAT-vizsgálati kar betegei által a kortikoszteroidokra adott nem megfelelő válasz okai a következők voltak: a) nem sikerült választ elérni 7 napi kortikoszteroid-kezelés után (46,8% illetve 40,6%), b) a kortikoszteroid-dózis fokozatos csökkentésének kudarca (30,5% illetve 31,6%), vagy c) a betegség progressziója 3 napi kezelés után (22,7% illetve 27,7%).

Az összes beteg közül az akut GvHD által leggyakrabban érintett szervek a bőr (54,0%) és a tápcsatorna alsó része (68,3%) voltak. A ruxolitinibet alkalmazó vizsgálati karon több betegnél lépett fel a bőrt (60,4%) és a májat (23,4%) érintő akut GvHD, mint a BAT-t kapó vizsgálati karon (bőr: 47,7%, máj: 16,1%).

Az akut GvHD ellen leggyakrabban alkalmazott korábbi szisztémás kezelések a kortikoszteroidok + CNI-k voltak (49,4% a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon és 49,0% a BAT-t kapó vizsgálati karon).

Az elsődleges végpont a 28. napi általános válaszarány (overall response rate, ORR) volt, amely alatt azon betegek részarányát értették az egyes vizsgálati karokon, akiknél a vizsgálóorvos által Harris és mtsai (2016) kritériumainak megfelelően végzett értékelés szerint teljes választ (CR) vagy részleges választ (PR) értek el anélkül, hogy további szisztémás kezelésekre lett volna szükség korábbi progresszió, kevert válasz vagy válaszelmaradás miatt.

A kulcsfontosságú másodlagos végpont azon betegek aránya volt, akik CR-t vagy PR-t értek el a 28. napon, és a CR vagy PR az 56. napon is fennmaradt.

A REACH2 elérte az elsődleges célját. Az ORR a kezelés 28. napján magasabb volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon (62,3%), mint a BAT-t kapó vizsgálati karon (39,4%). Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között (rétegezett Cochrane–Mantel–Haenszel próba $p < 0,0001$, kétoldalas, OR: 2,64; 95%-os CI: 1,65; 4,22).

Emellett a teljes választ adók aránya is magasabb volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon (34,4%), mint a BAT-t kapó vizsgálati karon (19,4%).

A 28. napi ORR 76% volt II. fokozatú GvHD esetén, 56% volt III. fokozatú GvHD esetén és 53% volt IV. fokozatú GvHD esetén a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon, míg 51% volt II. fokozatú GvHD esetén, 38% volt III. fokozatú GvHD esetén és 23% volt IV. fokozatú GvHD esetén a BAT-t kapó vizsgálati karon.

A 28. napon a kezelésre nem reagáló betegek körében a ruxolitinibet kapó vizsgálati karra soroltak 2,6%-ánál, míg a BAT-t kapó vizsgálati karra soroltak 8,4%-ánál következett be betegségprogresszió.

Az összesített eredményeket a 11. táblázat ismerteti.

11. táblázat 28. napi általános válaszarány a REACH2 vizsgálat során

	Ruxolitinib N = 154		**BAT N = 155**	
	n (%)	**95%-os CI**	**n (%)**	**95%-os CI**
Általános válasz	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95%-os CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-érték (kétoldalas)	p < 0,0001			
Teljes válasz	53 (34,4)		30 (19,4)	
Részleges válasz	43 (27,9)		31 (20,0)	

A vizsgálat elérte kulcsfontosságú másodlagos végpontját az elsődleges adatelemzés alapján. A tartós ORR az 56. napon 39,6% volt (95%-os CI: 31,8; 47,8) a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon és 21,9% volt (95%-os CI: 15,7; 29,3) a BAT-t kapó vizsgálati karon. Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a két kezelési kar között (OR: 2,38; 95%-os CI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). A CR-t elérő betegek aránya 26,6% volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon, míg 16,1% volt a BAT-t kapó vizsgálati karon. Összességében a BAT-t kapó vizsgálati karra randomizáltak közül 49 beteget (31,6%) kereszteztek át a ruxolitinib-karra.

Krónikus graft-versus-host betegség
A REACH3 vizsgálatban 1:1 arányú, véletlen besorolás szerint ruxolitinibet vagy BAT-t alkalmaztak 329 olyan betegnél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos, kortikoszteroid-refrakter, krónikus GvHD állt fenn. A betegeket a krónikus GvHD randomizáláskor megállapított súlyossága szerint osztályozták. A kortikoszteroid-refrakter státuszt akkor állapították meg, amikor a betegnél 7 nap elteltével sem következett be válasz vagy progresszió állt fenn, a betegsége 4 hétig fennállt vagy kétszer is sikertelen volt a kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése.

A BAT-t a vizsgálóorvos választotta ki egyedi alapon minden beteg számára a következők közül: extracorporalis fotoferezis (ECP), kis dózisú metotrexát (MTX), mikofenolát-mofetil (MMF), mTOR-gátlók (everolimusz vagy szirolimusz), infliximab, rituximab, pentosztatin, imatinib vagy ibrutinib.

A ruxolitinib vagy BAT mellett a betegek hagyományos allogén őssejt-transzplantációs szupportív kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A kortikoszteroidok és CNI-k, mint például a ciklosporin vagy a takrolimusz, valamint a topikális vagy inhalációs kortikoszteroid-kezelések alkalmazhatók voltak az intézményi irányelveknek megfelelően.

A vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik egy, a kortikoszteroidoktól és/vagy CNI-től eltérő korábbi szisztémás kezelést kaptak krónikus GvHD ellen. A kortikoszteroidok és CNI mellett a krónikus GvHD ellen alkalmazott korábbi szisztémás gyógyszeres kezelés kizárólag akkor volt folytatható, ha azt a krónikus GvHD megelőzésére alkalmazták (vagyis a krónikus GvHD diagnosztizálása előtt elkezdték alkalmazni) a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően.

A BAT-karon lévő betegeket átállíthatták ruxolitinib alkalmazására a 169. napon és azt követően a betegség progressziója, kevert válasz vagy változatlan válasz, a BAT okozta toxicitás, illetve a krónikus GvHD fellángolása miatt.

Nem ismert, hogy milyen hatásosság érhető el azoknál a betegeknél, akiknél az aktív akut GvHD krónikus GvHD-vé alakul át a kortikoszteroidok és az esetleges szisztémás kezelések dózisának fokozatos csökkentése nélkül. Nem ismert, hogy milyen hatásosság érhető el akut vagy krónikus GvHD esetében donorlimfocita-infúziót (DLI) követően, valamint a szteroid-kezelést nem toleráló betegeknél.

A ruxolitinib dózisát a 169. napi vizitet követően lehetett fokozatosan csökkenteni.

A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két vizsgálati kar között. A medián életkor 49 év volt (tartomány: 12–76 év). A vizsgálat résztvevőinek 3,6%-a volt serdülő, 61,1%-a volt férfi és 75,4%-a volt fehér bőrű. A beválasztott betegek többségének rosszindulatú alapbetegsége volt.

A kortikoszteroidra refrakter krónikus GvHD diagnóziskor megállapított súlyossága kiegyensúlyozott volt a két kezelési karon: 41% és 45% volt közepesen súlyos, míg 59% és 55% volt súlyos a ruxolitinibet kapó, illetve a BAT-t kapó vizsgálati karon.

A ruxolitinib- és a BAT-vizsgálati karon lévő, a kortikoszteroidokra nem megfelelő választ adó betegek jellemzői a következők voltak: a) nem sikerült választ elérni vagy progrediált a betegség legalább 7 napig tartó, napi 1 mg/ttkg prednizon-ekvivalenssel végzett kortikoszteroid-kezelés után (37,6%, illetve 44,5%), b) a betegség továbbra is fennállt 4 hét után, napi 0,5 mg/ttkg adagolása mellett (35,2%, illetve 25,6%), vagy c) kortikoszteroid-dependencia lépett fel (27,3%, illetve 29,9%).

Az összes beteg körében a ruxolitinib-vizsgálati karon 73%-uknál állt fenn a bőr, 45%-uknál pedig a tüdő érintettsége, míg ezen arányok 69% és 41% voltak a BAT-vizsgálati karon.

A krónikus GvHD ellen leggyakrabban alkalmazott korábbi szisztémás kezelések az önmagukban adott kortikoszteroidok (43% a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon és 49% a BAT-t kapó vizsgálati karon), valamint a kortikoszteroidok + CNI-k voltak (41% a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon és 42% a BAT-t kapó vizsgálati karon).

Az elsődleges végpont a 169. napon megállapított ORR volt, amely alatt azon betegek részarányát értették az egyes vizsgálati karokon, akiknél a vizsgálóorvos által a National Institutes of Health (NIH) kritériumainak megfelelően végzett értékelés szerint CR-t vagy PR-t értek el anélkül, hogy további szisztémás kezelésekre lett volna szükség korábbi progresszió, kevert válasz vagy válaszelmaradás miatt.

Kulcsfontosságú másodlagos végpont volt a terápiás kudarc nélküli túlélés (failure free survival, FFS), egy olyan esemény bekövetkezéséig eltelt idő összetett végpontja, amely a következő események közül a legkorábbiig eltelt időnek felelt meg: a) az alapbetegség relapszusa vagy kiújulása, illetve alapbetegség miatti halálozás, b) nem relapszus miatti halálozás, vagy c) krónikus GvHD elleni további szisztémás kezelés hozzáadása vagy bevezetése.

A REACH3 elérte az elsődleges célját. Az elsődleges elemzés időpontjában (az adatok lezárásának időpontja: 2020. május 8.) a 24. heti ORR magasabb volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon (49,7%), mint a BAT-t kapó vizsgálati karon (25,6%). Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között (stratifikált Cochrane–Mantel–Haenszel próba $p < 0,0001$, kétoldalas, OR: 2,99, 95%-os CI: 1,86; 4,80). Az eredményeket a 12. táblázat ismerteti.

A 169. napon a kezelésre nem reagáló betegek körében a ruxolitinibet kapó vizsgálati karra soroltak 2,4%-ánál, míg a BAT-t kapó vizsgálati karra soroltak 12,8%-ánál következett be betegségprogresszió.

12. táblázat Általános válaszarány a 169. napon a REACH3 vizsgálatban

	Ruxolitinib N = 165		**BAT N = 164**	
	n (%)	**95%-os CI**	**n (%)**	**95%-os CI**
Általános válasz	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95%-os CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-érték (kétoldalas)	$p < 0,0001$			
Teljes válasz	11 (6,7)		5 (3,0)	
Részleges válasz	71 (43,0)		37 (22,6)	

A kulcsfontosságú másodlagos végpont, vagyis az FFS tekintetében statisztikailag szignifikáns, 63%-os kockázatcsökkenés igazolódott ruxolitinib alkalmazásakor a legjobb, rendelkezésre álló kezeléshez viszonyítva (HR: 0,370; 95%-os CI: 0,268, 0,510, p < 0,0001). A 6. hónapban az FFS események többsége „krónikus GvHD elleni egyéb szisztémás kezelés hozzáadása vagy megkezdése” volt (az esemény valószínűsége 13,4% volt a ruxolitinibet és 48,5% volt a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon). Az „alapbetegség relapszusa” és a nem relapszus okozta mortalitás (non-relapse mortality, NRM) előfordulása sorrendben 2,46%, illetve 2,57%,volt a ruxolitinibet, valamint 9,19%, illetve 4,46% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon. Nem mutattak ki a kumulatív incidenciákat illető eltérést a kezelési karok között akkor, amikor kizárólag az NRM-re összpontosítottak.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a ruxolitinib-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a myelofibrosis és polycythaemia vera kezelésében. GvHD-ben szenvedő, 2. életévüket betöltött gyermekek és serdülők esetében a ruxolitinib biztonságosságát és hatásosságát a REACH2 és a REACH3 randomizált, III. fázisú vizsgálatok, valamint a REACH4 és a REACH5 nyílt elrendezésű, egykarú, II. fázisú vizsgálatok által szolgáltatott bizonyítékok támasztják alá (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). A vizsgálat egykaros elrendezése nem teszi lehetővé annak meghatározását, hogy a teljes hatásossághoz mekkora mértékben járul hozzá a ruxolitinib.

Akut graft-versus-host betegség
A REACH4 vizsgálatban 45 II–IV. fokozatú, akut GvHD-s gyermek- és serdülőkorú beteg kapott ruxolitinib-kezelést és kortikoszteroidokat egyidejű CNI-kezeléssel vagy anélkül, a ruxolitinib biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának meghatározására. A betegeket 4 csoportba sorolták életkor szerint (1. csoport [≥ 12– < 18 év, N = 18], 2. csoport [≥ 6 – < 12 év, N = 12], 3. csoport [≥ 2 – < 6 év, N = 15] és 4. csoport [≥ 28 nap – < 2 év, N = 0]). Az egyes csoportokban alkalmazott dózisok a következők voltak: naponta kétszer 10 mg az 1. csoportban, naponta kétszer 5 mg a 2. csoportban és naponta kétszer 4 mg/m^2 a 3. csoportban, a betegek kezelése pedig 24 hétig vagy a terápia abbahagyásáig tartott. A ruxolitinibet 5 mg-os tabletta, 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében pedig kapszula vagy belsőleges oldat gyógyszerformában alkalmazták.

A beválasztott betegek vagy kortikoszteroid-refrakterek voltak, vagy pedig még nem kaptak kezelést betegségükre. A betegek kortikoszteroid-refrakter státuszát az intézményi kritériumok alapján, azok hiányában pedig az orvos döntése alapján állapították meg. A betegek legfeljebb egy korábbi szisztémás kezelést kaphattak akut GvHD ellen a kortikoszteroidok kiegészítésére. Azokat a betegeket tekintették kezelésben nem részesültnek, akik egyáltalán nem kaptak még szisztémás kezelést akut GvHD ellen (leszámítva a legfeljebb 72 óráig tartó, korábbi, metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű szerrel végzett szisztémás kortikoszteroid-terápiát az akut GvHD kialakulását követően). A betegeket a ruxolitinib mellett szisztémás kortikoszteroidokkal és/vagy CNI-vel (ciklosporin vagy takrolimusz) kezelték, továbbá a topikális kortikoszteroid-terápia is engedélyezett volt az intézményi irányelveknek megfelelően. A REACH4 vizsgálatban 40 beteg (88,9%) kapott egyidejűleg CNI-ket. A betegek standard, az allogén őssejt-transzplantációt támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A ruxolitinib-kezelést abba kellett hagyni, ha a 28. napig nem reagált a beteg az akut GvHD elleni kezelésre.

Az 56. napi vizitet követően fokozatosan csökkenteni lehetett a ruxolitinib dózisát.

A fiúk a betegek 62,2%-át (n = 28), a lányok a betegek 37,8%-át (n = 17) tették ki. Összességében 27 betegnél (60,0%) állt fenn malignitás alapbetegségként, amely a leggyakrabban leukaemia volt (26 beteg, 57,8%). A REACH4 vizsgálatba bevont 45 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 13 főnél (28,9%) állt fenn még nem kezelt akut GvHD, 32 főnél (71,1%) pedig kortikoszteroid-refrakter, akut GvHD állt fenn. Kiinduláskor a betegek 64,4%-ánál II. fokozatú, 26,7%-ánál III. fokozatú, 8,9%-ánál pedig IV. fokozatú akut GvHD állt fenn.

A 28. napi általános válaszarány (elsődleges hatásossági végpont) a REACH4 vizsgálatban 84,4% volt (90%-os CI: 72,8; 92,5) minden betegnél úgy, hogy a betegek 48,9%-ánál alakult ki CR és 35,6%-ánál alakult ki PR. A kezelés előtti státuszt illetően a 28. napi ORR 90,6% volt kortikoszteroid-refrakter (SR) betegeknél.

Az 56. napi tartós ORR aránya (kulcsfontosságú másodlagos végpont) – amelyet azon betegek arányával állapítottak meg, akik CR-t vagy PR-t értek el a 28. napig és a CR vagy PR fennmaradt az 56. napig – 66,7% volt a REACH4 vizsgálat összes betegénél és 68,8% volt SR betegeknél.

Krónikus graft-versus-host betegség
A REACH5 vizsgálatban 45 közepesen súlyos vagy súlyos, krónikus GvHD-s gyermek- és serdülőkorú beteg kapott ruxolitinib-kezelést és kortikoszteroidokat egyidejű CNI-kezeléssel vagy anélkül, a ruxolitinib-kezelés biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának meghatározására. A betegeket 4 csoportba sorolták életkor szerint (1. csoport [≥ 12 – < 18 év, N = 22], 2. csoport [≥ 6 – < 12 év, N = 16], 3. csoport [≥ 2 – < 6 év, N = 7] és 4. csoport [≥ 28 nap – < 2 év, N = 0]). Az egyes csoportokban alkalmazott dózisok a következők voltak: naponta kétszer 10 mg az 1. csoportban, naponta kétszer 5 mg a 2. csoportban és naponta kétszer 4 mg/m^2 a 3. csoportban, a betegek kezelése pedig 39 ciklusig/156 hétig vagy a terápia abbahagyásáig tartott. A ruxolitinibet 5 mg-os tabletta, 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében pedig belsőleges oldat gyógyszerformában alkalmazták.

A beválasztott betegek vagy kortikoszteroid-refrakterek voltak, vagy pedig még nem kaptak kezelést betegségükre. A betegek kortikoszteroid-refrakter státuszát az intézményi kritériumok alapján, azok hiányában pedig az orvos döntése alapján állapították meg. A betegek kaphattak korábbi szisztémás kezelést krónikus GvHD ellen a kortikoszteroidok kiegészítésére. Azokat a betegeket tekintették kezelésben nem részesültnek, akik egyáltalán nem kaptak még szisztémás kezelést krónikus GvHD ellen (leszámítva a legfeljebb 72 óráig tartó, korábbi, metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű szerrel végzett szisztémás kortikoszteroidterápiát a krónikus GvHD kialakulását követően). A betegek a ruxolitinib mellett folytatták a szisztémás kortikoszteroidok és/vagy CNI (ciklosporin vagy takrolimusz) alkalmazását, továbbá a topikális kortikoszteroid-terápia is engedélyezett volt az intézményi irányelveknek megfelelően. A REACH5 vizsgálatban 23 beteg (51,1%) kapott egyidejűleg CNI-ket. A betegek standard, az allogén őssejt-transzplantációt támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A ruxolitinib-kezelést abba kellett hagyni, ha a 169. napig nem reagált a beteg a krónikus GvHD elleni kezelésre.

A ruxolitinib dózisát a 169. napi vizitet követően lehetett fokozatosan csökkenteni.

A fiúk a betegek 64,4%-át (n = 29), a lányok a betegek 35,6%-át (n = 16) tették ki. Harminc beteg (66,7%) transzplantáció előtti kórelőzményében szerepelt malignitás alapbetegségként, amely a leggyakrabban leukaemia volt (27 beteg, 60%).

A REACH5 vizsgálatba bevont 45 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 17 főnél (37,8%) állt fenn még nem kezelt krónikus GvHD, 28 főnél (62,2%) pedig kortikoszteroid-refrakter, krónikus GvHD állt fenn. A betegség a betegek 62,2%-ánál súlyos, 37,8%-ánál közepesen súlyos volt. Harmincegy betegnél (68,9%) állt fenn a bőr érintettsége, tizennyolc betegnél (40%) állt fenn a száj érintettsége és tizennégy betegnél (31,1%) állt fenn a tüdő érintettsége.

Az ORR a 169. napon (elsődleges hatásossági végpont) 40% volt (90%-os CI: 27,7; 53,3) az összes REACH5 vizsgálatban résztvevő gyermek- és serdülőkorú betegeknél és 39,3% volt az SR betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ruxolitinib egy, a biofarmáciai osztályozási rendszer (BCS) I. osztályába tartozó vegyület, jó permeabilitással és jó oldhatósággal, valamint jó eloszlási jellemzőkkel. A klinikai vizsgálatokban a

szájon át történő alkalmazás után a ruxolitinib gyorsan felszívódott, és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) az adagolás után megközelítőleg 1 órával kialakult. Egy embereknél végzett tömegegyensúlyi vizsgálat alapján, mivel a ruxolitinib vagy a metabolitok a first-pass metabolizmus alatt alakulnak ki, a ruxolitinib *per os* felszívódása 95%-os vagy nagyobb. A ruxolitinib átlagos C_{max}-értéke és a teljes expozíció (AUC) az 5–200 mg-os egyszeri dózistartományban arányosan növekedett. Nagy zsírtartalmú étel adásakor nem volt klinikailag jelentős változás a ruxolitinib farmakokinetikájában. Nagy zsírtartalmú étellel együtt történő adásakor az átlagos C_{max} közepes mértékben csökkent (24%), miközben az átlagos AUC majdnem változatlan maradt (4%-os emelkedés).

Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos eloszlási térfogat a myelofibrosisos és polycythemia verában szenvedő betegeknél megközelítőleg 75 liter, akut GvHD-s serdülő és felnőtt betegeknél 67,5 liter, valamint krónikus GvHD-s serdülő és felnőtt betegeknél 60,9 liter. Az átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőlegesen 30 liter olyan akut vagy krónikus GvHD-s gyermekeknél, akiknek a testfelülete (body surface area, BSA) nem éri el az 1 m^2-t. A ruxolitinib klinikailag releváns koncentrációi mellett az *in vitro* plazmafehérje-kötődés megközelítőleg 97%-os, és főként az albuminhoz történik. A patkányokkal végzett teljestest izotóp szcintigráfia kimutatta, hogy a ruxolitinib nem jut át a vér-agy gáton.

Biotranszformáció

A ruxolitinibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja (> 50%), a CYP2C9 további részvételével. A humán plazmában az anyavegyület van túlsúlyban, ami a keringésben lévő, a gyógyszerrel összefüggő vegyületek megközelítőleg 60%-át teszi ki. A plazmában két fő és aktív metabolit van jelen, ami az anyavegyület AUC-jének a 25%-át és a 11%-át adja. Ezeknek a metabolitoknak a JAK-kal összefüggő farmakológiai aktivitása az anyavegyületének a fele - egyötöde. Összességében az összes metabolit a ruxolitinib teljes farmakodinámiás aktivitásának 18%-át teszi ki. *In vitro* vizsgálatok alapján a klinikailag releváns koncentrációkban a ruxolitinib nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4 izoenzimeket, és nem potens induktora a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeknek. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a ruxolitinib gátolhatja a P-gp-t és BCRP-t.

Elimináció

A ruxolitinib elsősorban metabolizmuson keresztül eliminálódik. A ruxolitinib átlagos eliminációs felezési ideje megközelítőleg 3 óra. A ^{14}C izotóppal jelölt ruxolitinib egyszeri *per os* dózisban, egészséges felnőtt alanyoknak történt adását követően az elimináció elsősorban metabolizmuson keresztül ment végbe, és a radioaktivitás 74%-a a vizeletben és 22%-a a székletben választódott ki. A változatlan formájú anyavegyület a kiválasztódott radioaktivitás kevesebb mint 1%-át tette ki.

Linearitás/nonlinearitás

A dózisarányosságot ez egyszeri dózissal és a többszöri adagolással végzett vizsgálatokban igazolták.

Különleges betegcsoportok

Az életkor, a nem vagy a rassz hatásai
Az egészséges alanyokkal végzett vizsgálatok alapján nem észleltek lényeges különbségeket a ruxolitinib farmakokinetikai tulajdonságaiban a nemi hovatartozás és a rassz tekintetében.

Populációs farmakokinetika
Egy myelofibrosisos betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatában nem volt nyilvánvaló összefüggés az oralis clearance és a beteg életkora vagy a rassz között. Az előre jelzett oralis clearance 17,7 l/h volt nőknél és 22,1 l/h volt férfiaknál, 39%-os egyének közötti variabilitással a myelofibrosisos betegeknél. A clearance 12,7 l/óra volt a polycythemia verában szenvedő betegeknél,

42%-os egyének közötti variabilitással, és nem volt nyilvánvaló összefüggés az oralis clearance és a nemi hovatartozás, a beteg életkora vagy a rassz között, a polycythemia verában szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálat alapján. A clearance 10,4 l/h volt akut GvHD-ben szenvedő serdülő- és felnőttkorú betegeknél, illetve 7,8 l/h volt krónikus GvHD-ben szenvedő serdülő- és felnőttkorú betegeknél, a résztvevők közötti variabilitás 49%-os volt. Olyan akut vagy krónikus GvHD-s gyermekeknél, akiknek a testfelülete nem éri el az 1 m^2-t, a clearance 6,5 és 7 l/h között volt. Egy GvHD-ben szenvedő betegek körében végzett populációs farmakokinetikai értékelés alapján nem mutatkozott látszólagos összefüggés a *per os* clearance és a nem, a beteg életkorra vagy rasszbeli hovatartozása között. Naponta kétszer 10 mg-os dózis alkalmazásakor az expozíció magasabb volt a kis testfelületű GvHD-ben szenvedő betegeknél. Az expozíció (AUC) előrejelzett átlaga 1 m^2, 1,25 m^2 és 1,5 m^2 testfelületű vizsgálati alanyoknál sorrendben 31%-kal, 22%-kal és 12%-kal volt magasabb, mint a szokásos (1,79 m^2-es) testfelületű felnőtteknél.

Gyermekek és serdülők
A ruxolitinib farmakokinetikáját < 18 éves, MF-ben és PV-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A GvHD-s felnőtt betegekhez hasonlóan a ruxolitinib GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegeknél is gyorsan felszívódott szájon át történő alkalmazást követően. A 6–11 éves korú gyermekeknél alkalmazott naponta kétszer 5 mg-os adagolással hasonló expozíció jött létre, mint amilyent az akut és krónikus GvHD-s serdülőknél és felnőtteknél alkalmazott naponta kétszer 10 mg-os dózis eredményez. Ez alátámasztja az extrapolációs feltételezés részeként alkalmazott expozíció-megfeleltetési megközelítést. 2–5 éves korú, akut és krónikus GvHD-s gyermekeknél az expozíció-megfeleltetési megközelítés alapján naponta kétszer 8 mg/m^2-es dózis alkalmazása merült fel.

A ruxolitinibet nem tanulmányozták akut vagy krónikus GvHD-ben szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, emiatt a fiatalabb betegek esetében az életkorral összefüggő szempontokat figyelembe vevő, a felnőtt betegektől származó adatokon alapuló modellalkotást alkalmaztak az ilyen betegeknél kialakuló expozíció előrejelzésére.

Akut vagy krónikus GvHS-s gyermek- és serdülőkorú betegek összevont populációs farmakokinetikai elemzése alapján a ruxolitinib clearance-e a testfelület csökkenésével csökkent. A testfelület hatásának korrigálását követően egyéb demográfiai tényezők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömegindex, nem fejtettek ki klinikailag szignifikáns hatásokat a ruxolitinib expozíciójára.

Vesekárosodás
A vesefunkciót mind a Modification of Diet in Renal Disease (az étrend módosítása vesebetegségben – MDRD) képlet alkalmazásával, mind a vizelet kreatininszintjének mérésével meghatározták. Egyetlen 25 mg-os ruxolitinib dózis után a ruxolitinib expozíciója hasonló volt a különböző súlyossági fokú vesekárosodásban szenvedő és az egészséges veseműködésű alanyoknál. Ugyanakkor a ruxolitinib metabolitok plazma AUC-értékei a vesekárosodás súlyosságával párhuzamosan növekvő tendenciát mutattak, és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél emelkedtek a legjelentősebben. Nem ismert, hogy a metabolit-expozíció emelkedése jelent-e biztonságossági aggályt. A súlyos vesekárosodásban és a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 pont). A csak a dialízis napján történő adagolás csökkenti a metabolit-expozíciót, de a farmakodinámiás hatást is, különösen a művese-kezelések közötti napokon.

Májkárosodás
Egyetlen 25 mg-os ruxolitinib dózis különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek történő adása után a ruxolitinib átlagos AUC-je az egészséges májműködésű betegeknél észlelthez képest az enyhe májkárosodás esetén 87%-kal, a közepesen súlyos esetén 28%-kal és a súlyos esetén 65%-kal emelkedett. Nem volt nyilvánvaló összefüggés az AUC és a májkárosodás mértékének Child-Pugh pontszámon alapuló besorolása között. A terminális eliminációs felezési idő a májkárosodásban szenvedő betegeknél hosszabb volt, mint az egészséges kontrolloknál (4,1–5,0 óra versus 2,8 óra). A májkárosodásban és MF-ben vagy PV-ben szenvedő betegeknél egy megközelítőleg 50%-os dóziscsökkentés javasolt (lásd 4.2 pont).

A GvHD-vel nem összefüggő májkárosodásban és GvHD-ben szenvedő betegeknél 50%-kal csökkenteni kell a ruxolitinib kezdő dózisát.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A ruxolitinibet farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokban, valamint egy karcinogenitási vizsgálatban értékelték. Az ismételt dózisokkal végzett vizsgálatokban a ruxolitinib farmakológiai hatásával összefüggő célszervek közé tartoztak a csontvelő, a perifériás vér és a lymphoid szövetek. Kutyáknál az immunszuppresszióval összefüggő fertőzéseket figyeltek meg. Egy kutyákkal végzett telemetriás vizsgálatban a vérnyomásnak a pulzusszám emelkedése melletti, inverz csökkenését észlelték, és egy patkányokkal végzett légzésfunkciós vizsgálatban a perctérfogat inverz csökkenését figyelték meg. A kutyákkal és patkányokkal végzett vizsgálatokban a mellékhatást nem okozó szint határai (a nem kötött C_{max} alapján) sorrendben 15,7-szer és 10,4-szer voltak magasabbak, mint ami a naponta kétszer 25 mg-os, maximális javasolt humán dózis mellett észlelhető. A ruxolitinib neurofarmakológiai hatásainak vizsgálatakor hatásokat nem észleltek.

Fiatal patkányokkal végzett vizsgálatokban a ruxolitinib-kezelés hatással volt a növekedésre és a csontértékekre. A csontnövekedés csökkenését tapasztalták 7 nappal a születés után (az emberi újszülöttnek megfelelő) kezdett napi ≥ 5 mg/ttkg dózisnál, illetve 14 vagy 21 nappal a születés után (az emberi 1-3 éves csecsemőnek megfelelő) kezdett napi ≥ 15 mg/ttkg dózisnál. Töréseket és a csontnövekedés korai befejeződését tapasztalták 7 nappal a születés után kezdett napi ≥ 30 mg/ttkg dózisnál. A nem kötött hatóanyag AUC-értéke alapján, az észlelhető mellékhatást még nem okozó szint melletti expozíció a már 7 nappal a születés után kezelt fiatal patkányoknál 0,3-szerese volt a naponta kétszer 25 mg dózissal kezelt felnőttekéhez képest, míg a csökkent csontnövekedés a naponta 2 × 25 mg-os felnőtt dózishoz képest 1,5-szeres, a törés pedig 13-szoros expozíciónál fordult elő. A hatások általában annál súlyosabbak voltak, minél fiatalabb korban kezdték a kezelést. A csontnövekedésre gyakorolt hatásokon kívül a ruxolitinib egyéb hatásai megegyeztek a fiatal, illetve a felnőtt patkányoknál. Ruxolitinib toxicitás szempontjából a fiatal patkányok érzékenyebbek mint a felnőttek.

A ruxolitinib az állatkísérletekben csökkentette a magzati testtömeget és növelte a poszt-implantációs veszteséget. Patkányoknál és nyulaknál nem volt teratogén hatásra utaló bizonyíték. Ugyanakkor a legmagasabb klinikai dózishoz viszonyított expozíciós határok alacsonyak voltak, és ezért az eredmények az emberekre vonatkozóan korlátozott relevanciával bírnak. A fertilitásra gyakorolt hatást nem észleltek. Egy, a pre- és posztnatális fejlődést értékelő vizsgálatban kissé megnyúlt gesztációs periódust, az implantációs helyek számának csökkenését és a megszületett kölykök számának csökkenését észlelték. A kölyköknél alacsonyabb átlagos kezdeti testtömeget és az átlagos testtömeg-növekedés rövid ideig tartó csökkenését észlelték. Szoptató patkányoknál a ruxolitinib és/vagy annak metabolitjai kiválasztódtak a tejbe, ezek koncentrációja 13-szor magasabb volt a tejben, mint az anyai plazmakoncentráció. A ruxolitinib nem volt sem mutagén, sem klasztogén. A ruxolitinib a Tg.rasH2 transzgénikus egér-modellben nem volt karcinogén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
povidon K-30
karboximetil-keményítő-nátrium
hidroxipropilcellulóz
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/PVC-Alumínium buborékcsomagolás vagy adagonként perforált buborékcsomagolás.

Kiszerelések:
- 14, 20, 56 vagy 196 tabletta vagy 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás buborékcsomagolásban.
- 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 vagy 196 × 1 tabletta vagy 168 × 1 (3 darab 56 × 1 tablettás csomag) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy típus kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
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 tabletta
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 tabletta
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 tabletta
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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tabletta
20 tabletta
56 tabletta
196 tabletta
14 × 1 tabletta
20 × 1 tabletta
56 × 1 tabletta
196 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 168 × 1 (3 darab 56 × 1 tablettás csomag) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.
56 × 1 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/007 56 tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta
ruxolitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva logo

3. LEJÁRATI IDŐ

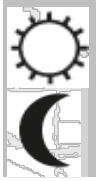
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tabletta
20 tabletta
56 tabletta
196 tabletta
14 × 1 tabletta
20 × 1 tabletta
56 × 1 tabletta
196 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 168 × 1 (3 darab 56 × 1 tablettás csomag) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.
56 × 1 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/017 56 tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta
ruxolitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva logo

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.





A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tabletta
20 tabletta
56 tabletta
196 tabletta
14 × 1 tabletta
20 × 1 tabletta
56 × 1 tabletta
196 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 168 × 1 (3 darab 56 × 1 tablettás csomag) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.
56 × 1 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/027 56 tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta
ruxolitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva logo

3. LEJÁRATI IDŐ

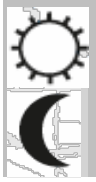
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tabletta
20 tabletta
56 tabletta
196 tabletta
14 × 1 tabletta
20 × 1 tabletta
56 × 1 tabletta
196 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 168 × 1 (3 darab 56 × 1 tablettás csomag) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (hemifumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.
56 × 1 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2076/037 56 tabletta (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tabletta (gyűjtőcsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta
ruxolitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva logo

3. LEJÁRATI IDŐ

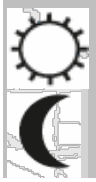
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.



B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- A betegtájékoztatóban szereplő információk Önre vagy gyermekére vonatkoznak, a szövegben azonban csak az Ön megfogalmazás szerepel.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ruxolitinib Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ruxolitinib Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ruxolitinib Zentiva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ruxolitinib Zentiva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ruxolitinib Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Ruxolitinib Zentiva egy ruxolitinib nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Ruxolitinib Zentiva-t olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akik lépmegnagyobbodással járó vagy tüneteket okozó mielofibrózisban, a vérrák egyik ritka fajtájában szenvednek.

A Ruxolitinib Zentiva-t az olyan, policitémia vérában szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akik rezisztensek a hidroxikarbamidra, vagy az nem fékezi meg a betegséget.

A Ruxolitinib Zentiva a következő betegek kezelésére is alkalmazható:
- akut graft-verzusz-hoszt betegségben (GvHD) szenvedő, legalább 28 napos gyermekek, serdülők, valamint felnőttek.
- krónikus GvHD-ben szenvedő, legalább 6 hónapos gyermekek, serdülők, valamint felnőttek.

Kétféle GvHD létezik: a korai forma neve akut GvHD, amely jellemzően röviddel a szervátültetés után lép fel, és a bőrt, a májat, valamint a tápcsatornát érintheti; a másik forma neve krónikus GvHD, amely később, hetekkel vagy hónapokkal a szervátültetés után alakul ki. A krónikus GvHD majdnem bármelyik szervet érintheti.

Hogyan hat a Ruxolitinib Zentiva?
A mielofibrózis jellegzetességeinek egyike a megnagyobbodott lép. A mielofibrózis a csontvelő betegsége, amelyben a csontvelőt hegszövet helyettesíti. A kóros csontvelő nem tud többé elegendő mennyiségű egészséges vérsejtet termelni, és ennek következtében a lép jelentősen megnagyobbodik. Bizonyos enzimek (úgynevezett Janus-kinázok) működésének gátlásával a Ruxolitinib Zentiva csökkenteni tudja a mielofibrózisban szenvedő betegek lépének a méretét, és a mielofibrózisos betegeknél csökkenti az olyan tüneteket, mint például az éjszakai verejtékezés, a csontfájdalom és a

fogyás. A Ruxolitinib Zentiva segít csökkenteni a súlyos vérképzőszervi betegségek vagy érrendszeri szövődmények kockázatát.

A policitémia véra egy csontvelőbetegség, amelyben a csontvelő túl sok vörösvértestet termel. A vér az emelkedett vörösvértestszám eredményeként sűrűvé válik. A Ruxolitinib Zentiva azáltal képes a policitémia vérában szenvedő betegeknél enyhíteni a tüneteket, csökkenteni a lép méretét és a termelődő vörösvértestek mennyiségét, hogy szelektív módon gátolja a Janus-kinázoknak (JAK1 és JAK2) nevezett enzimeket, ezáltal potenciálisan csökkenti a súlyos vérképzőszervi betegségek és érrendszeri szövődmények kockázatát.

A graft-verzusz-hoszt betegség szervátültetés után fellépő szövődmény, amely akkor alakul ki, amikor a donor szövet (például csontvelő) bizonyos sejtjei (T-sejtek) nem ismerik fel a gazdaszervezet sejtjeit vagy szerveit, és megtámadják azokat. A Janus-kinázoknak nevezett enzimek (JAK1 és JAK2) szelektív gátlásával a Ruxolitinib Zentiva csökkenti az akut és a krónikus graft-verzusz-hoszt betegség jeleit és tüneteit, ezzel enyhíti a betegséget és javítja az átültetett sejtek túlélését.

Ha bármilyen további kérdése van a Ruxolitinib Zentiva működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Ruxolitinib Zentiva szedése előtt

Gondosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban található általános információktól.

Ne szedje a Ruxolitinib Zentiva-t
- ha allergiás a ruxolitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha terhes vagy szoptat (lásd 2. pont „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ruxolitinib Zentiva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:
- bármilyen fertőzése van. A Ruxolitinib Zentiva-kezelés elkezdése előtt az Önnél fennálló fertőzés kezelésére lehet szükség;
- valaha tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat végezhet, hogy lássa, van-e Önnek tuberkulózisa vagy bármilyen más fertőzése;
- valaha hepatitisz B-fertőzése volt;
- vesebetegsége van vagy májbetegsége van vagy korábban volt, mert lehet, hogy kezelőorvosának más adagban kell felírnia a Ruxolitinib Zentiva-t;
- valaha rosszindulatú betegsége volt, különös tekintettel a bőrrákra;
- szívproblémái vannak vagy voltak;
- 65 éves vagy annál idősebb. A 65 éves és annál idősebb betegeknél fokozott lehet a szívproblémák, például a szívroham és bizonyos típusú rosszindulatú betegségek kockázata;
- Ön dohányzik vagy korábban dohányzott.

A Ruxolitinib Zentiva-kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:
- lázat, hidegrázást vagy a fertőzések egyéb tüneteit észleli;
- tartós köhögést és véres köpetet, lázat, éjszakai izzadást és testsúlycsökkentést észlel (ezek a tuberkulózis jelei lehetnek);
- az alábbi tünetek bármelyike megjelenik, vagy az Ön közelében bárki észleli, hogy Önnél ezen tünetek bármelyike előfordul: zavartság vagy gondolkodási nehézség, egyensúlyzavar vagy járási nehézség, ügyetlenség, beszédzavar, erőtlenség vagy gyengeség a test egyik oldalán, homályos látás és/vagy látásvesztés. Ezek egy súlyosabb agyi fertőzés jelei lehetnek, és kezelőorvosa további vizsgálatokat és kontrollvizsgálatot javasolhat;
- fájdalmas, hólyagképződéssel járó bőrkiütések alakulnak ki Önnél (ezek az övsömör tünetei);

- bármilyen bőrelváltozása van. Ez további megfigyelést tehet szükségessé, mivel bizonyos típusú bőrrákokról (nem melanóma típusú) számoltak be;
- hirtelen légszomj vagy légzési nehézség, mellkasi fájdalom vagy a hát felső részén kialakuló fájdalom lép fel Önnél, ha megduzzad a lába vagy a karja, fáj vagy érzékeny a lába, illetve ha kivörösödik vagy elszíneződik a láb vagy a kar, ezek ugyanis a vénákban kialakuló vérrögök jelei lehetnek.

Gyermekek és serdülők
Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb, mielofibrózisban vagy policitémia vérában szenvedő gyermekek vagy serdülők esetében nem alkalmazható, mert ebben az életkorban nem vizsgálták.

Graft-verzusz-hoszt betegség kezelésére a ruxolitinib legalább 28 napos betegeknél alkalmazható. Azon betegek esetében akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, egyéb, a beteg életkorának megfelelő gyógyszerformát kell alkalmazni. Elérhetőek egyéb, ruxolitinib tartalmú készítmények belsőleges oldat gyógyszerformában.

Egyéb gyógyszerek és a Ruxolitinib Zentiva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Amíg a Ruxolitinib Zentiva-t szedi, soha nem kezdhet el egy új gyógyszert alkalmazni anélkül, hogy ne egyeztetett volna előbb a Ruxolitinib Zentiva-t felíró orvossal. Ide tartoznak a receptre kapható gyógyszerek, a recept nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövény készítmények vagy alternatív gyógyászati szerek is.

Különösen fontos, hogy megemlítse, ha az alábbi hatóanyagok közül bármelyiket is tartalmazó gyógyszereket alkalmaz, mivel lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell Önnél a Ruxolitinib Zentiva adagját:
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek:
    - a gombák okozta betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint például a ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, flukonazol és vorikonazol);
    - a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok (mint például a klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacin vagy az eritromicin);
    - a vírusfertőzések, köztük a HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mint például az amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir);
    - a hepatitisz C kezelésére alkalmazott gyógyszerek (boceprevir, telaprevir);
- egy, a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer (nefazodon);
- a magasvérnyomás-betegség (hipertónia) és a mellkasi szorító érzés, nehézségérzés vagy fájdalom (krónikus angina pektorisz) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mibefradil vagy diltiazem);
- egy, a gyomorégés kezelésére szolgáló gyógyszer (cimetidin);
- egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer (avaszimib);
- a görcsrohamok megszüntetésére alkalmazott gyógyszerek (fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál és más epilepszia elleni gyógyszerek);
- a tuberkulózis (tbc) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (rifabutin vagy rifampicin);
- egy gyógynövény-készítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak (közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos benne, hogy a fentiek vonatkoznak-e Önre.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Terhesség
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Terhesség alatt ne szedje a Ruxolitinib Zentiva-t (lásd 2. pont „Ne szedje a Ruxolitinib Zentiva-t”).

Szoptatás
- A Ruxolitinib Zentiva szedésének ideje alatt ne szoptasson (lásd 2. pont „Ne szedje a Ruxolitinib Zentiva-t”). Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Fogamzásgátlás
- A Ruxolitinib Zentiva szedése nem ajánlott azon nőknek, akik teherbe eshetnek és nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Beszélje meg kezelőorvosával, milyen megfelelő fogamzásgátlást alkalmazzon a teherbeesés megelőzésére a Ruxolitinib Zentiva-kezelés ideje alatt.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha a Ruxolitinib Zentiva-kezelés alatt teherbe esik.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ha a Ruxolitinib Zentiva bevétele után szédülést észlel, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket.

A Ruxolitinib Zentiva laktózt és nátriumot tartalmaz

A Ruxolitinib Zentiva laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Ruxolitinib Zentiva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa a Ruxolitinib Zentiva-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt vérvizsgálatot fog végezni Önnél annak eldöntésére, hogy mi a legmegfelelőbb adag az Ön számára, hogy értékelni tudja, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, valamint, hogy van-e a Ruxolitinib Zentiva-nak valamilyen nemkívánatos hatása. Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell az adagot vagy le kell állítania a kezelést. Kezelőorvosa a Ruxolitinib Zentiva-kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt körültekintően ellenőrizni fogja az Ön állapotát a fertőzésre utaló jelek vagy tünetek észlelése érdekében.

Mielofibrózis
- Felnőttek: Az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 5–20 mg. A maximális adag naponta kétszer 25 mg.

Policitémia véra
- Felnőttek: az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 10 mg. A maximális adag naponta kétszer 25 mg.

Akut és krónikus graft-verzusz-hoszt betegség
- legalább 6 éves és 12 évesnél fiatalabb gyermekek: az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 5 mg.
- legalább 12 évesnél gyermekek, serdülők és felnőttek: az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 10 mg.

Más ruxolitinib tartalmú készítmények esetében belsőleges oldat gyógyszerforma is rendelkezésre áll, ha az egész tabletta lenyelése nehézséget okoz Önnek, illetve a 6 évesnél fiatalabb gyermekek számára.

A Ruxolitinib Zentiva-t minden nap ugyanabban az időpontban kell bevennie, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Kezelőorvosa mindig pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy hány Ruxolitinib Zentiva tablettát szedjen.

Addig kell folytatnia a Ruxolitinib Zentiva szedését, amíg azt kezelőorvosa mondja Önnek.

Ha az előírtnál több Ruxolitinib Zentiva-t vett be
Ha véletlenül a kezelőorvosa által előírtnál több Ruxolitinib Zentiva-t vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Ruxolitinib Zentiva-t
Ha elfelejtette bevenni a Ruxolitinib Zentiva-t, egyszerűen csak vegye be a következő adagot a tervezett időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Ruxolitinib Zentiva mellékhatásainak többsége enyhe - közepesen súlyos, és néhány napos vagy néhány hetes kezelés után rendszerint elmúlik majd.

Mielofibrózis és policitémia véra

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.

A következő esedékes adag bevétele előtt kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő súlyos mellékhatásokat tapasztalja:

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- gyomorvérzésre vagy bélvérzésre utaló bármilyen jel, mint például a fekete vagy véres széklet vagy vérhányás;
- váratlanul kialakuló véraláfutás és/vagy vérzés, szokatlan fáradtság, testmozgás vagy pihenés közben jelentkező légszomj, szokatlanul sápadt bőr vagy gyakori fertőzések – vérképzőszervi betegségek lehetséges tünetei;
- fájdalmas bőrkiütés hólyagokkal – az övsömör lehetséges tünetei (*herpesz zószter-fertőzés*);
- láz, hidegrázás vagy a fertőzés egyéb tünetei;
- vörösvértestek alacsony száma (*anémia*), a fehérvérsejtek alacsony száma (*neutropénia*) vagy a vérlemezkék alacsony száma (*trombocitopénia*).

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- bármilyen, az agyban bekövetkezett vérzésre utaló jel, például az öntudat mértékének hirtelen megváltozása, tartós fejfájás, zsibbadás, bizsergés, gyengeség vagy bénulás.

Egyéb mellékhatások
A további lehetséges mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel. Ha Önnél fellépnek ezek a mellékhatások, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- magas koleszterinszint vagy zsírszint a vérben (*hipertrigliceridémia*);
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények;
- szédülés;
- fejfájás;
- húgyúti fertőzések;

- testtömeg-növekedés;
- láz, köhögés, nehéz vagy fájdalmas légzés, sípoló légzés, légzéskor jelentkező mellkasi fájdalom – tüdőgyulladás lehetséges tünetei;
- magas vérnyomás (*hipertenzió*), ami szédülést és fejfájást is okozhat;
- székrekedés;
- magas lipázszint a vérben.

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- mindhárom típusú vérsejt: vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése (*páncitopénia*);
- fokozott bélgázképződés (*flatulencia*).

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- tuberkulózis;
- hepatitisz B-fertőzés kiújulása (amely miatt besárgulhat a bőr és a szem, sötétbarnára színeződhet a vizelet, jobb oldali hasfájás, láz, valamint émelygés vagy hányás jelentkezhet).

Graft-verzusz-hoszt betegség (GvHD)

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.

A következő esedékes adag bevétele előtt kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő súlyos mellékhatásokat tapasztalja:

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- lázzal járó fertőzések jelei, amelyek a következőkkel társulnak:
  - izomfájdalom, bőrpír és/vagy nehézlégzés (*citomegalovírus-fertőzés*);
  - vizeletürítés közben fellépő fájdalom – húgyúti fertőzés;
  - szapora szívverés, zavartság és gyors légzés – szepszis, vérmérgezés: ez az állapot fertőzéssel és kiterjedt gyulladással áll összefüggésben;
- gyakori fertőzések, láz, hidegrázás, torokfájás vagy szájfekélyek;
- spontán vérzés vagy véraláfutás – az alacsony vérlemezkeszám okozta trombocitopénia lehetséges tünetei.

További mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- fejfájás;
- magas vérnyomás (*hipertenzió*);
- vérvizsgálat kóros lelete, beleértve a következőket:
  - magas lipázszint és/vagy amilázszint;
  - magas koleszterinszint;
  - rendellenes májműködés;
  - egy izomból származó enzim szintjének emelkedése (emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben);
  - emelkedett a kreatinin nevű anyag szintje, ami azt jelezheti, hogy a veséje nem működik megfelelően;
  - mindhárom típusú vérsejt (vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék) alacsony száma (*pancitopénia*);
- hányinger;
- fáradtság, kimerültség, sápadt bőr – ezek az alacsony vörösvértestszám miatt kialakuló vérszegénység tünetei lehetnek.

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- láz, izomfájdalom, vizeletürítéskor jelentkező fájdalom vagy vizeletürítési nehézség, homályos látás, köhögés, megfázás vagy nehézlégzés – BK-vírusfertőzés lehetséges tünetei;

- testsúlynövekedés;
- székrekedés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ruxolitinib Zentiva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ruxolitinib Zentiva?
A Ruxolitinib Zentiva hatóanyaga a ruxolitinib.
- Minden 5 mg-os Ruxolitinib Zentiva tabletta 5 mg ruxolitinibet tartalmaz.
- Minden 10 mg-os Ruxolitinib Zentiva tabletta 10 mg ruxolitinibet tartalmaz.
- Minden 15 mg-os Ruxolitinib Zentiva tabletta 15 mg ruxolitinibet tartalmaz.
- Minden 20 mg-os Ruxolitinib Zentiva tabletta 20 mg ruxolitinibet tartalmaz.

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát; mikrokristályos cellulóz; povidon K-30; karboximetil-keményítő-nátrium; hidroxipropilcellulóz; vízmentes, kolloid szilícium-dioxid; magnézium-sztearát.

Milyen a Ruxolitinib Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletta fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 7,5 mm átmérőjű, kerek tabletta, egyik oldalán „5” mélynyomással és a másik oldalán sima.
A Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletta fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 9,3 mm átmérőjű, kerek tabletta, egyik oldalán „10” mélynyomással és a másik oldalán sima.
A Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletta fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 7 mm széles és 15,2 mm hosszú, hosszúkás tabletta, egyik oldalán „15” mélynyomással és a másik oldalán sima.
A Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletta fehér vagy törtfehér színű, megközelítőleg 7,4 mm széles és 16,5 mm hosszú, hosszúkás tabletta, egyik oldalán „20” mélynyomással és a másik oldalán sima.

A Ruxolitinib Zentiva tabletta PVC/PCTFE/PVC-Alumínium buborékcsomagolásban vagy adagonként perforált buborékcsomagolásban kerül kiszerelésre.

Kiszerelések:
- 14, 20, 56 vagy 196 tabletta buborékcsomagolásban és dobozban vagy gyűjtőcsomagolás ami 3 darab, egyenként 56 tablettát tartalmazó dobozból áll.
- 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 vagy 196 × 1 tabletta adagonként perforált buborékcsomagolásban vagy 168 × 1 (3 darab 56 × 1 tablettás csomag) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy típus kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.