VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (ruxolitinib) (sem hemifúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 67,87 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (ruxolitinib) (sem hemifúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 135,74 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (ruxolitinib) (sem hemifúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 203,62 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur
Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (ruxolitinib) (sem hemifúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 271,49 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
Hvítar til beinhvítar, kringlóttar töflur með „5“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 7,5 mm í þvermál.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
Hvítar til beinhvítar, kringlóttar töflur með „10“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 9,3 mm í þvermál.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
Hvítar til beinhvítar, aflangar töflur með „15“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 7 mm á breidd og 15,2 mm á lengd.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur
Hvítar til beinhvítar, aflangar töflur með „20“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 7,4 mm á breidd og 16,5 mm á lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Beinmergstrefjun
Ruxolitinib Zentiva er ætlað til meðferðar við sjúkdómstengdri miltisstækkun eða einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna beinmergstrefjun (primary myelofibrosis) (einnig þekkt sem langvinn beinmergstrefjun af óþekktum orsökum), beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis).

Frumkomið rauðkornablæði
Ruxolitinib Zentiva er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (polycythaemia vera) sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki hydroxyurea.

Hýsilsótt

Bráð hýsilsótt
Ruxolitinib Zentiva er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum, 28 daga og eldri, með bráða hýsilsótt þegar svörun við barksterum eða öðrum altækum meðferðum er ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

Langvinn hýsilsótt
Ruxolitinib Zentiva er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum, 6 mánaða og eldri, með langvinna hýsilsótt þegar svörun við barksterum eða öðrum altækum meðferðum er ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Ruxolitinib Zentiva skal aðeins hafin af lækni með reynslu af meðferð með krabbameinslyfjum.

Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, áður en meðferð með Ruxolitinib Zentiva er hafin.

Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, á 2 til 4 vikna fresti þar til skammtar Ruxolitinib Zentiva eru stöðugir og síðan eftir því sem klínísk þörf er á (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Upphafsskammtur
Beinmergstrefjun
Ráðlagður upphafsskammtur af Ruxolitinib Zentiva við beinmergstrefjun byggist á fjölda blóðflagna (sjá töflu 1):

Tafla 1 Upphafsskammtar við beinmergstrefjun

Blóðflagnafjöldi	**Upphafsskammtur**
Meiri en 200.000/mm^3	20 mg tvisvar á sólarhring
100.000 til 200.000/mm^3	15 mg tvisvar á sólarhring
75.000 til innan við 100.000/mm^3	10 mg tvisvar á sólarhring
50.000 til innan við 75.000/mm^3	5 mg tvisvar á sólarhring

Frumkomið rauðkornablæði
Ráðlagður upphafsskammtur af Ruxolitinib Zentiva við frumkomnu rauðkornablæði er 10 mg tvisvar á sólarhring.

Hýsilsótt
Ráðlagður upphafsskammtur af Ruxolitinib Zentiva við bráðri og langvinnri hýsilsótt fer eftir aldri (sjá töflur 2 og 3).

Tafla 2 Upphafsskammtur við bráðri hýsilsótt

Aldurshópur	**Upphafsskammtur**
12 ára og eldri	10 mg tvisvar á sólarhring
6 ára til yngri en 12 ára	5 mg tvisvar á sólarhring
28 daga til yngri en 6 ára	8 mg/m^2 tvisvar á sólarhring

Tafla 3 Upphafsskammtur við langvinnri hýsilsótt

Aldurshópur	**Upphafsskammtur**
12 ára og eldri	10 mg tvisvar á sólarhring
6 ára til yngri en 12 ára	5 mg tvisvar á sólarhring
6 mánaða til yngri en 6 ára	8 mg/m^2 tvisvar á sólarhring

Þessa upphafsskammta við hýsilsótt má gefa sjúklingum sem geta gleypt töflur í heilu lagi.

Ruxolitinib Zentiva töflur henta ekki sjúklingum sem geta ekki gleypt töflurnar heilar né börnum yngri en 6 ára. Önnur lyfjaform kunna að vera fáanlegar undir öðrum vörumerkjum fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypt töflurnar heilar. Upplýsingar um upphafsskammt er að finna í lyfjaupplýsingum viðkomandi lyfjaforms.

Bæta má Ruxolitinib Zentiva við barkstera og/eða calcineurin-hemla.

Breytingar á skömmtum
Títra má skammtana að teknu tilliti til verkunar og öryggis.

Beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði
Ef verkun er talin ófullnægjandi og blóðkornafjöldi er nægilegur má stækka skammta um að hámarki 5 mg tvisvar á sólarhring upp í hámarksskammt sem er 25 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki skal auka upphafsskammtinn á fyrstu fjórum vikum meðferðar og eftir það ekki oftar en með 2 vikna millibili.

Stöðva skal meðferð ef blóðflagnafjöldi er innan við 50.000/mm^3 eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 500/mm^3. Þegar um er að ræða frumkomið rauðkornablæði skal einnig gera hlé á meðferð þegar hemóglóbín er minna en 8 g/dl. Þegar blóðkornafjöldi er aftur kominn upp fyrir þetta magn, má hefja meðferð að nýju með 5 mg tvisvar á sólarhring og stækka skammta smám saman í samræmi við náið eftirlit með heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna.

Íhuga skal að minnka skammta ef blóðflagnafjöldi minnkar meðan á meðferð stendur eins og lýst er í töflu 4, til þess að komast hjá því að þurfa að gera hlé á skömmtum vegna blóðflagnafæðar.

Tafla 4 Skammtaráðleggingar hjá sjúklingum með beinmergstrefjun með blóðflagnafæð

	Skammtur þegar blóðflögum fækkar				
	25 mg tvisvar á sólarhring	20 mg tvisvar á sólarhring	15 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring
Blóðflagnafjöldi	**Nýr skammtur**				
100.000 til <125.000/mm^3	20 mg tvisvar á sólarhring	15 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting	Engin breyting	Engin breyting
75.000 til <100.000/mm^3	10 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting	Engin breyting
50.000 til <75.000/mm^3	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting
Innan við 50.000/mm^3	Hlé	Hlé	Hlé	Hlé	Hlé

Þegar um er að ræða frumkomið rauðkornablæði skal einnig íhuga að minnka skammta ef hemóglóbín minnkar niður fyrir 12 g/dl og ráðlagt er að minnka skammta ef það minnkar niður fyrir 10 g/dl.

Hýsilsótt
Hugsanlega þarf að minnka skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð hjá sjúklingum með hýsilsótt sem eru með blóðflagnafæð, daufkyrningafæð eða hækkað heildarbilirúbín eftir hefðbundna stuðningsmeðferð þ.m.t. gjöf vaxtarþátta, meðferð með sýkingarlyfjum og blóð-/blóðhlutagjöf. Ráðlagt er að minnka skammta um eitt skammtaþrep (10 mg tvisvar á sólarhring í 5 mg tvisvar á sólarhring eða 5 mg tvisvar á sólarhring í 5 mg einu sinni á sólarhring). Hjá sjúklingum sem þola ekki Ruxolitinib Zentiva í skammtinum 5 mg einu sinni á sólarhring á að gera hlé á meðferð. Nánari ráðleggingar um skammta eru í töflu 5.

Tafla 5 Skammtaráðleggingar meðan á ruxolitinib meðferð stendur hjá sjúklingum með hýsilsótt með blóðflagnafæð, daufkyrningafæð eða hækkað heildarbilirúbín

Rannsóknabreytur	**Skammtaráðleggingar**
Blóðflagnafjöldi <20.000/mm^3	Skammtur Ruxolitinib Zentiva minnkaður um eitt skammtaþrep. Ef blóðflagnafjöldi er ≥20.000/mm^3 innan sjö daga, má auka skammtinn í upphafsskammt, annars á að halda áfram með minni skammt.
Blóðflagnafjöldi <15.000/mm^3	Gjöf Ruxolitinib Zentiva frestað þangað til blóðflagnafjöldi er ≥20.000/mm^3, hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni.
Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ≥500/mm^3 til <750/mm^3	Skammtur Ruxolitinib Zentiva minnkaður um eitt skammtaþrep. Hefja gjöf á ný með upphafsskammti ef ANC er >1.000/mm^3.
Heildarfjöldi daufkyrninga <500/mm^3	Fresta á gjöf Ruxolitinib Zentiva þar til ANC er >500/mm^3, hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni. Ef ANC er >1.000/mm^3 má hefja gjöf á ný með upphafsskammti.
Heildarhækkun bilirúbíns sem ekki er af völdum hýsilsóttar (hýsilsótt ekki í lifur)	>3,0 til 5,0 × eðlileg efri mörk: Gjöf Ruxolitinib Zentiva haldið áfram með skammti sem er einu skammtaþrepi minni þar til ≤3,0 × eðlileg efri mörk.
	>5,0 til 10,0 × eðlileg efri mörk: Gjöf Ruxolitinib Zentiva frestað í allt að 14 daga þar til heildarbilirúbín er ≤3,0 × eðlileg efri mörk. Ef heildarbilirúbín er ≤3,0 × eðlileg efri mörk má hefja gjöf á ný með núverandi skammti. Ef ≤3,0 × eðlileg efri mörk hefur ekki náðst eftir 14 daga, hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni.
	>10,0 × eðlileg efri mörk: Gjöf Ruxolitinib Zentiva frestað þar til heildarbilirúbín er ≤3,0 × eðlileg efri mörk, hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni.
Heildarhækkun bilirúbíns af völdum hýsilsóttar (hýsilsótt í lifur)	>3,0 × eðlileg efri mörk: Gjöf Ruxolitinib Zentiva haldið áfram með skammti sem er einu skammtaþrepi minni þar til heildarbilirúbín er ≤3,0 × eðlileg efri mörk.

Aðlögun skammta við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4

Þegar ruxolitinib er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensím (t.d.fluconazol) skal minnka stakan skammt af ruxolitinibi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4. og 4.5). Forðast skal samhliðanotkun ruxolitinibs og fluconazols í stærri skömmtum en 200 mg á sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 30 ml/mín.) skal minnka ráðlagðan upphafsskammt hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, frumkomið rauðkornablæði og hýsilsótt, sem byggist á fjölda blóðflagna, um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til öryggis og verkunar meðan á meðferð með ruxolitinibi stendur (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir til að ákvarða bestu skömmtunarmöguleika fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun. Lyfjahvarfa/lyfhrifa eftirlíkingar sem byggjast á fyrirliggjandi upplýsingum hjá þessum sjúklingum benda til þess að upphafsskammtur fyrir sjúklinga með beinmergstrefjun og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun sé stakur 15 til 20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili, sem gefa á eftir skilun og einungis

daginn sem blóðskilun fer fram. Stakur 15 mg skammtur er ráðlagður fyrir sjúklinga með beinmergstrefjun og blóðflagnafjölda á bilinu 100.000/mm^3 til 200.000/mm^3. Stakur 20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili eru ráðlagðir fyrir sjúklinga með beinmergstrefjun og blóðflagnafjölda >200.000/mm^3. Síðari skammta (staka lyfjagjöf eða tvo 10 mg skammta gefna með 12 klst. millibili) skal einungis gefa þá daga sem blóðskilun fer fram í kjölfar hverrar skilunarmeðferðar.

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með frumkomið rauðkornablæði og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun er stakur 10 mg skammtur eða tveir 5 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili, sem gefa á eftir skilun og einungis daginn sem blóðskilun fer fram. Þessar ráðleggingar byggjast á eftirlíkingum og fylgjast skal náið með öryggi og verkun hjá hverjum og einum sjúklingi við allar skammtabreytingar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Engar upplýsingar liggja fyrir um skömmtun hjá sjúklingum í kviðskilun eða samfelldri bláæðar-bláæðar blóðsíun (continuous venovenous haemofiltration) (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með hýsilsótt með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrarstarfsemi
Hjá sjúklingum með beinmergstrefjun sem eru með skerta lifrarstarfsemi skal minnka ráðlagðan upphafsskammt miðað við blóðflagnafjölda, um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring. Síðari skammta skal aðlaga á grundvelli náins eftirlits með öryggi og verkun. Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Títra má ruxolitinib skammta til þess að draga úr hættu á blóðfrumnafæð (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi mikið skerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi sem tengist ekki hýsilsótt á að minnka upphafsskammt ruxolitinibs um 50% (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með hýsilsótt sem tengist lifur og aukningu heildarbilirúbíns að >3 × eðlileg efri mörk á að hafa tíðara eftirlit með blóðkornafjölda með tilliti til eiturverkana og ráðlagt er að minnka skammta um eitt skammtaþrep.

Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)
Engin frekari skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ruxolitinibs hjá börnum og unglingum allt að 18 ára með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Meðferð hætt
Meðferð við beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði má halda áfram svo lengi sem mat á hlutfalli ávinnings og áhættu er jákvætt. Hins vegar skal hætta meðferð eftir 6 mánuði ef miltað hefur ekkert minnkað eða ekki hefur dregið úr einkennum eftir að meðferðin hófst.

Ráðlagt er, hjá sjúklingum sem hafa sýnt einhver klínísk batamerki, að stöðva meðferð með ruxolitinibi ef miltað í þeim lengist um 40% samanborið við upphafsstærð (samsvarar gróflega 25% aukningu á rúmmáli milta) og ef ekki eru lengur greinanleg batamerki með tilliti til sjúkdómstengdra einkenna.

Við hýsilsótt má íhuga að minnka skammt Ruxolitinib Zentiva smám saman hjá sjúklingum með svörun og þegar notkun barkstera hefur verið hætt. Ráðlagt er að minnka skammt Ruxolitinib Zentiva um 50% á tveggja mánaða fresti. Ef teikn eða einkenni hýsilsóttar koma aftur fram meðan á skammtaminnkun Ruxolitinib Zentiva stendur eða þegar henni er lokið, má íhuga að auka skammtinn á ný smám saman.

Lyfjagjöf

Taka skal Ruxolitinib Zentiva inn um munn, með eða án fæðu.

Ef skammtur gleymist skal sjúklingurinn ekki tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist heldur taka næsta ávísaða skammt á venjulegum tíma.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Meðganga og brjóstagjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

Meðferð með ruxolitinibi getur valdið aukaverkunum á blóðmynd, þar með talið blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð. Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, áður en meðferð með Ruxolitinib Zentiva er hafin. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með beinmergstrefjun ef blóðflagnafjöldi hjá sjúklingum er innan við 50.000/mm^3 eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 500/mm^3 (sjá kafla 4.2).

Komið hefur í ljós að sjúklingar með beinmergstrefjun með lág blóðflagnagildi (<200.000/mm^3) við upphaf meðferðar eru líklegri til að fá blóðflagnafæð meðan á meðferð stendur.

Blóðflagnafæð gengur yfirleitt til baka og venjulega er hægt að ráða bót á henni með því að minnka skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð með ruxolitinibi (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hins vegar getur verið þörf á að gefa blóðflögur í samræmi við klínískar þarfir.

Sjúklingar sem fá blóðleysi geta þurft á blóðgjöf að halda. Einnig getur þurft að íhuga að breyta eða gera hlé á skömmtum hjá sjúklingum sem fá blóðleysi.

Sjúklingar með gildi hemóglóbíns undir 10,0 g/dl við upphaf meðferðarinnar eru í meiri hættu á að hemóglóbínþéttni falli niður fyrir 8,0 g/dl meðan á meðferðinni stendur en sjúklingar með hærri hemóglóbínþéttni í upphafi (79,3% samanborið við 30,1%). Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit með blóðmeinafræðilegum viðmiðum og klínískum merkjum og einkennum aukaverkana sem tengjast ruxolitinibi, hjá sjúklingum með hemóglóbínþéttni undir 10,0 g/dl í upphafi.

Daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga <500) gekk yfirleitt til baka og hægt var að ráða bót á henni með því að gera tímabundið hlé á meðferð með ruxolitinibi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Fylgjast skal með heildarblóðkornafjölda eftir því sem er klínískt viðeigandi og aðlaga skammt eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sýkingar

Alvarlegar bakteríu-, mýkóbakteríu-, sveppa-, veiru- og aðrar tækifærissýkingar hafa komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi. Meta skal sjúklinga með tilliti til hættu á að fá alvarlegar sýkingar. Læknar skulu hafa náið eftirlit með sjúklingum á meðferð með Ruxolitinib Zentiva með tilliti til einkenna um sýkingar og hefja viðeigandi meðferð tafarlaust. Ekki skal hefja meðferð með Ruxolitinib Zentiva fyrr en komist hefur verið fyrir virkar, alvarlegar sýkingar.

Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi. Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til virkra og óvirkra („duldra“) berkla samkvæmt gildandi leiðbeiningum á hverjum stað. Þetta getur falið í sér sjúkrasögu, hugsanlega fyrri snertingu við berkla og/eða viðeigandi skimun svo sem röntgenmynd af lungum, berklapróf (tuberculin test) og/eða interferón gamma próf (interferon-gamma release assay) eftir því sem við á. Þeir sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á falsk neikvæðum niðurstöðum úr tuberculin húðprófi, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru verulega veikir eða ónæmisbældir.

Greint hefur verið frá auknu magni lifrarbólgu B veiru í blóði (HBV-DNA títra), með og án tengdra hækkana á alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa hjá sjúklingum með langvarandi lifrarbólgu B veirusýkingar á meðferð með ruxolitinibi. Ráðlagt er að skima fyrir lifrarbólgu B veiru áður en meðferð með Ruxolitinib Zentiva er hafin. Sjúklinga með langvarandi lifrarbólgu B veirusýkingu skal meðhöndla og hafa eftirlit með þeim samkvæmt klínískum leiðbeiningum.

Ristill (herpes zoster)

Læknar skulu fræða sjúklinga um fyrstu einkenni ristils og ráðleggja þeim að leita meðferðar eins fljótt og hægt er.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive multifocal leukoencephalopathy [PML]) við meðferð með ruxolitinibi. Læknar eiga að vera sérstaklega vakandi fyrir einkennum sem benda til PML sem ekki er víst að sjúklingarnir verði varir við (t.d. vitsmunaleg, taugafræðileg eða geðræn einkenni). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til þessa bæði hvað varðar ný og versnandi einkenni, og ef slík einkenni koma fram skal íhuga að vísa sjúklingnum áfram til taugalæknis og nota viðeigandi greiningaraðferðir fyrir PML. Ef grunur er um PML skal gera hlé á meðferð þar til PML hefur verið útilokuð.

Breytingar/aukning á lípíðum

Meðferð með ruxolitinibi hefur verið tengd aukningu á mæligildum lípíða, þar með talið heildarkólesteróls, HDL (high-density lipoprotein) kólesteróls, LDL (low-density lipoprotein) kólesteróls og þríglýseríða. Ráðlagt er að hafa eftirlit með lípíðum og meðhöndla blóðfituvandamál í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE)

Í stórri slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK-hemill) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma, kom fram hærra hlutfall alvarlegra hjarta- og æðaatvika sem voru skilgreind sem dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða, hjá þeim sem fengu tofacitinib samanborið við hjá þeim sem fengu TNF-hemla (tumour necrosis factor inhibitors).

Greint hefur verið frá alvarlegum hjarta- og æðaatvikum hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi. Áður en meðferð með Ruxolitinib Zentiva er hafin eða henni haldið áfram þarf að íhuga ávinning og áhættu fyrir hvern og einn sjúkling, sérstaklega hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sjúklingum sem reykja og hafa gert það lengi eða hafa áður reykt til langs tíma eða sjúklingum með sögu um æðakölkun eða aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum.

Segamyndun

Í stórri slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK-hemill) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma, kom skammtaháð hærri tíðni bláæðasegasjúkdóma (VTE), þar með talið djúpbláæðarstorku (DVT) og lungnareks (PE), oftar fram hjá þeim sem fengu tofacitinib en þeim sem fengu TNF-hemla.

Greint hefur verið frá tilvikum djúpbláæðastorku og lungnareks hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi. Hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði sem fengu ruxolitinib í klínískum rannsóknum var tíðni segasjúkdóma svipuð hjá þeim sem fengu ruxolitinib og þeim sem fengu samanburðarlyf.

Áður en meðferð með Ruxolitinib Zentiva er hafin eða henni haldið áfram þarf að íhuga ávinning og áhættu fyrir hvern og einn sjúkling, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE)“).

Leggja skal fljótt mat á sjúklinga með einkenni segamyndunar og meðhöndla á viðeigandi hátt.

Önnur krabbamein

Í stórri slembiraðaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK-hemill) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma, kom fram hærri tíðni krabbameina, einkum lungnakrabbameins, eitilæxlis og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli, hjá þeim sem fengu tofacitinib samanborið við hjá þeim sem fengu TNF-hemla.

Greint hefur verið frá eitilæxli og öðrum krabbameinum hjá sjúklingum á meðferð með JAK-hemlum, þar með talið ruxolitinibi.

Greint hefur verið frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, þ.m.t. grunnfrumu-, flöguþekju-, og Merkel-frumukrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi. Flestir sjúklinganna með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði voru með sögu um framlengda meðferð með hydroxyurea og fyrri sögu um húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli eða vefjaskemmdir í húð sem forstigseinkenni krabbameins. Ráðlagt er að skoða húð reglulega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá húðkrabbamein.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Minnka skal upphafsskammt Ruxolitinib Zentiva hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru í blóðskilun, skal upphafsskammturinn grundvallast á blóðflagnafjölda hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, en ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði er stakur 10 mg skammtur (sjá kafla 4.2). Síðari skammta (stakur 20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili hjá sjúklingum með beinmergstrefjun; stakur 10 mg skammtur eða tveir 5 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði) skal einungis gefa þá daga sem blóðskilun fer fram, í kjölfar hverrar skilunarmeðferðar. Frekari skammtabreytingum skal fylgja náið eftirlit með öryggi og verkun. Hjá sjúklingum með hýsilsótt og verulega skerta nýrnastarfsemi skal minnka upphafsskammt Ruxolitinib Zentiva um u.þ.b. 50% (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði með skerta lifrarstarfsemi skal minnka upphafsskammt Ruxolitinib Zentiva um u.þ.b. 50%. Síðari skammtabreytingar skulu byggjast á nánu eftirliti með öryggi og verkun lyfsins. Hjá sjúklingum með hýsilsótt með skerta lifrarstarfsemi sem tengist ekki hýsilsótt á að minnka upphafsskammt Ruxolitinib Zentiva um u.þ.b. 50% (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu hjá sjúklingum sem greinast með skerta lifrarstarfsemi meðan á meðferð með ruxolitinibi stendur, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, á að minnsta kosti einnar til tveggja vikna fresti fyrstu 6 vikurnar eftir að meðferð með ruxolitinibi hefst og síðan eftir því sem þörf er á klínískt, eftir að lifrarstarfsemi og blóðkornafjöldi er orðinn stöðugur.

Milliverkanir

Ef nota á Ruxolitinib Zentiva samhliða öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP3A4 og CYP2C9 ensím (t.d.fluconazol) skal minnka stakan skammt af Ruxolitinib Zentiva um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit (t.d. tvisvar í viku) með blóðmeinafræðilegum viðmiðum og klínískum teiknum og einkennum aukaverkana sem tengjast ruxolitinibi meðan á meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensím, stendur.

Frumufækkandi (cytoreductive) meðferð samhliða ruxolitinibi tengdist viðráðanlegri frumufæð (sjá kafla 4.2 varðandi skammtabreytingar meðan á frumufæð stendur).

Áhrif sem geta komið fram þegar meðferð er hætt

Við hlé eða stöðvun meðferðar með Ruxolitinib Zentiva geta einkenni beinmergstrefjunar komið fram aftur á um það bil einni viku. Greint hefur verið frá tilvikum þar sem sjúklingar sem fengu verulegar aukaverkanir hættu á meðferð með ruxolitinibi, einkum þegar til staðar var bráður tilfallandi sjúkdómur. Ekki hefur verið ákvarðað hvort skyndileg stöðvun meðferðar með ruxolitinibi hafði stuðlað að þessum tilvikum. Ef ekki er þörf á skyndilegri stöðvun meðferðar, má íhuga að minnka skammta Ruxolitinib Zentiva smám saman, þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á gagnsemi þess að minnka skammta smám saman.

Hjálparefni með þekkta verkun

Ruxolitinib Zentiva inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Brotthvarf ruxolitinibs á sér stað með umbrotum sem hvötuð eru af CYP3A4 og CYP2C9. Því geta lyf sem hamla þessum ensímum valdið aukinni útsetningu fyrir ruxolitinibi.

Milliverkanir sem leiða til minnkunar ruxolitinib skammta

CYP3A4 hemlar
Öflugir CYP3A4 hemlar (svo sem, en ekki takmarkað við, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol)
Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliða meðferð með ruxolitinibi (10 mg stakur skammtur) og öflugum CYP3A4 hemli, ketoconazoli, til 33% hærra C_{max} og 91% hærra AUC fyrir ruxolitinib en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér. Helmingunartíminn lengdist úr 3,7 klst. í 6,0 klst. við samhliða meðferð með ketoconazoli.

Þegar ruxolitinib er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum skal minnka stakan skammt af ruxolitinibi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum (t.d. tvisvar í viku) með tilliti til blóðfrumnafæðar og títra skammta á grundvelli öryggis og verkunar (sjá kafla 4.2).

Hemlar á bæði CYP2C9 og CYP3A4
Hjá heilbrigðum einstaklingum olli gjöf ruxolitinibs (10 mg stakur skammtur) samhliða fluconazoli, sem er hemill á bæði CYP2C9 og CYP3A4, því að C_{max} var 47% hærra og AUC 232% hærra en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér.

Íhuga skal að minnka skammta um 50% þegar notuð eru lyf sem hamla bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensímum (t.d. fluconazol). Forðast skal samhliðanotkun ruxolitinibs og fluconazols í stærri skömmtum en 200 mg á sólarhring.

Ensímhvatar

CYP3A4 hvatar (svo sem, en ekki takmarkað við, avasimib, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), jóhannesarjurt (St.John's wort, Hypericum perforatum))
Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum og títra skammta með tilliti til öryggis og verkunar (sjá kafla 4.2).

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu ruxolitinib (50 mg stakan skammt) eftir að hafa notað öfluga CYP3A4 hvatann rifampicin (600 mg sólarhringsskammt í 10 daga), var AUC fyrir ruxolitinib 70% lægra en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér. Útsetning fyrir virkum umbrotsefnum ruxolitinibs var óbreytt. Í heild voru lyfhrif ruxolitinibs svipuð, sem bendir til þess að hvötun CYP3A4 valdi lágmarksáhrifum á lyfhrif. Hins vegar getur þetta tengst stórum skammti af ruxolitinibi sem veldur lyfhrifum nálægt E_{max}. Hjá einstökum sjúklingum er hugsanlegt að stækka þurfi ruxolitinib skammt þegar meðferð með öflugum ensímhvata er hafin.

Aðrar milliverkanir sem hafa þarf í huga sem hafa áhrif á ruxolitinib

Vægir eða í meðallagi öflugir CYP3A4 hemlar (svo sem, en ekki takmarkað við, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)
Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliða meðferð með ruxolitinibi (10 mg stakur skammtur) og erythromycini 500 mg tvisvar á sólarhring í fjóra daga, til 8% hærra C_{max} og 27% hærra AUC fyrir ruxolitinib en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér.

Engar skammtabreytingar eru ráðlagðar þegar ruxolitinib er gefið samhliða vægum eða í meðallagi öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. erythromycini). Hins vegar skal hafa náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðfrumnafæðar þegar meðferð er hafin með í meðallagi öflugum CYP3A4 hemli.

Áhrif ruxolitinibs á önnur lyf

Efni sem eru flutt með P-glýkópróteini eða öðrum flutningspróteinum
Ruxolitinib getur hamlað P-glýkópróteini og BCRP (breast cancer resistance protein) í þörmum. Þetta getur valdið aukinni altækri útsetningu fyrir hvarfefnum þessara flutningspróteina, svo sem dabigatran etexilats, ciclosporins, rosuvastatins og mögulega digoxins. Ráðlagt er að hafa eftirlit með áhrifum meðferðar eða klínískt eftirlit þegar um er að ræða lyf sem þetta hefur áhrif á.

Hugsanlegt er að lágmarka megi hömlun á P-gp og BCRP í þörmum ef hafður er eins langur tími og mögulegt er á milli gjafa þessara lyfja.

Rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að ruxolitinib hamlaði ekki umbrotum CYP3A4 hvarfefnisins midazolams til inntöku. Því er ekki gert ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum þegar þau eru notuð ásamt ruxolitinibi. Önnur rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að ruxolitinib hefði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda etinylestradíól og levonorgestrel. Því er ekki gert ráð fyrir að samhliða notkun með ruxolitinibi dragi úr eiginleikum þessarar samsetningar til getnaðarvarnar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ruxolitinibs hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að ruxolitinib hefur eiturverkanir á fósturvísi og fóstur. Ekki hafa komið fram vansköpunarvaldandi áhrif á fósturstigi hjá rottum og kanínum. Hins vegar var útsetningarhlutfall samanborið við stærsta klíníska skammt lítið og niðurstöðurnar hafa því takmarkað gildi hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Til öryggis má ekki nota ruxolitinib á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ruxolitinib Zentiva stendur. Verði kona þunguð meðan á meðferð með Ruxolitinib Zentiva stendur skal framkvæma mat á áhættu/ávinningi fyrir hvern og einn sjúkling þar sem ítarlega er greint frá mögulegri áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Konur með barn á brjósti mega ekki nota Ruxolitinib Zentiva (sjá kafla 4.3) og því skal hætta brjóstagjöf þegar meðferð hefst. Ekki er þekkt hvort ruxolitinib og/eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að ruxolitinib og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ruxolitinibs á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ruxolitinib hefur engin eða óveruleg róandi áhrif. Hins vegar eiga sjúklingar sem finna fyrir sundli eftir inntöku Ruxolitinib Zentiva að forðast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Beinmergstrefjun
Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá voru blóðflagnafæð og blóðleysi.

Aukaverkanir á blóðmynd (af hvaða CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] stigi sem er) voru blóðleysi (83,8%), blóðflagnafæð (80,5%) og daufkyrningafæð (20,8%).

Blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð eru skammtatengdar aukaverkanir.

Þrjár algengustu aukaverkanirnar sem ekki voru á blóðmynd voru marblettir (33,3%), önnur blæðing (þ.m.t. blóðnasir, blæðing eftir aðgerð og blóðmiga) (24,3%) og sundl (21,9%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru aukinn alanín amínótransferasi (40,7%), aukinn aspartat amínótransferasi (31,5%) og þríglýseríðahækkun í blóði (25,2%). Í 3. stigs klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun komu hvorki fram þríglýseríðahækkun af CTCAE 3. eða 4. stigi eða aukinn aspartat amínótransferasi, né aukinn alanín amínótransferasi af CTCAE 4. stigi eða kólesterólhækkun í blóði.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 30,0% sjúklinga meðferð.

Frumkomið rauðkornablæði
Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru blóðleysi og aukinn alanín amínótransferasi.

Aukaverkanir á blóðmynd (af hvaða CTCAE stigi sem er) voru blóðleysi (61,8%), blóðflagnafæð (25,0%) og daufkyrningafæð (5,3%). Greint var frá blóðleysi af CTCAE 3. eða 4. stigi hjá 2,9% sjúklinga og blóðflagnafæð af CTCAE 3. eða 4. stigi hjá 2,6% sjúklinga.

Þrjár algengustu aukaverkanir sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) voru þyngdaraukning (20,3%), sundl (19,4%) og höfuðverkur (17,9%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) (af hvaða CTCAE stigi sem er) sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru aukinn alanín amínótransferasi (45,3%), aukinn aspartat amínótransferasi (42,6%) og kólesterólhækkun í blóði (34,7%). Ekki kom fram aukinn alanín amínótransferasi eða kólesterólhækkun í blóði af CTCAE 4. stigi en eitt tilvik aukins aspartat amínótransferasa af CTCAE 4. stigi kom fram.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 19,4% sjúklinga meðferð.

Bráð hýsilsótt
Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í REACH2 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) voru blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, aukinn alanín amínótransferasi og aukinn aspartat amínótransferasi. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá heildarþýði barna (unglingar í REACH2 og börn í REACH4) voru blóðleysi, daufkyrningafæð, aukinn alanín amínótransferasi, kólesterólhækkun í blóði og blóðflagnafæð.

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður sem tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir í REACH2 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) og hjá heildarþýði barna (REACH2 og REACH4) voru blóðflagnafæð (85,2% og 55,1%), blóðleysi (75,0% og 70,8%) og daufkyrningafæð (65,1% og 70,0%), tilgreint í sömu röð. Greint var frá 3. stigs blóðleysi hjá 47,7% sjúklinga í REACH2 og hjá 45,8% sjúklinga í heildarþýði barna. Greint var frá 3. stigs blóðflagnafæð hjá 31,3% sjúklinga og 4. stigs hjá 47,7% sjúklinga í REACH2 og 3. stigs blóðflagnafæð hjá 14,6% og 4. stigs hjá 22,4% sjúklinga í heildarþýði barna. Greint var frá 3. stigs daufkyrningafæð hjá 17,9% sjúklinga og 4. stigs hjá 20,6% sjúklinga í REACH2 og 3. stigs daufkyrningafæð hjá 32,0% og 4. stigs hjá 22,0% sjúklinga í heildarþýði barna.

Algengustu aukaverkanirnar sem ekki tengdust blóðmynd í REACH2 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) og hjá heildarþýði barna (REACH2 og REACH4) voru stórfrumuveirusýking (CMV) (32,3% og 31,4%), sýklasótt (25,4% og 9,8%), þvagfærasýkingar (17,9% og 9,8%), háþrýstingur (13,4% og 17,6%) og ógleði (16,4% og 3,9%), tilgreint í sömu röð.

Algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir í REACH2 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) og hjá heildarþýði barna (REACH2 og REACH4) voru aukinn alanín amínótransferasi (54,9% og 63,3%), aukinn aspartat amínótransferasi (52,3% og 50,0%) og kólesterólhækkun í blóði (49,2% og 61,2%), tilgreint í sömu röð. Flest tilvikin voru 1. og 2. stigs en þó var greint frá 3. stigs aukningu á alanín amínótransferasa hjá 17,6% sjúklinga í REACH2 og 27,3% sjúklinga í heildarþýði barna.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 29,4% sjúklinga meðferð í REACH2 og 21,6% sjúklinga í heildarþýði barna.

Langvinn hýsilsótt
Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í REACH3 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) voru blóðleysi, kólesterólhækkun í blóði og aukinn aspartat amínótransferasi. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá heildarþýði barna (unglingar í REACH3 og börn í REACH5) voru daufkyrningafæð, kólesterólhækkun í blóði og aukinn alanín amínótransferasi.

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður sem tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir í REACH3 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) og hjá heildarþýði barna (REACH3 og REACH5) voru blóðleysi (68,6% og 49,1%), daufkyrningafæð (36,2% og 59,3%) og blóðflagnafæð (34,4% og 35,2%), tilgreint í sömu röð. Greint var frá 3. stigs blóðleysi hjá 14,8% sjúklinga í REACH3 og hjá 17,0% sjúklinga í heildarþýði barna. Greint var frá 3. stigs daufkyrningafæð hjá 9,5% sjúklinga og 4. stigs hjá 6,7% sjúklinga í REACH3 og 3. stigs daufkyrningafæð hjá 17,3% og 4. stigs hjá 11,1% sjúklinga í heildarþýði barna. Greint var frá 3. stigs blóðflagnafæð hjá 5,9% sjúklinga, fullorðinna og unglinga og 4. stigs hjá 10,7% sjúklinga, fullorðinna og unglinga í REACH3 og 3. stigs blóðflagnafæð hjá 7,7% og 4. stigs hjá 11,1% sjúklinga í heildarþýði barna.

Algengustu aukaverkanirnar sem ekki tengdust blóðmynd í REACH3 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) og hjá heildarþýði barna (REACH3 og REACH5) voru háþrýstingur (15,0% og 14,5%) og höfuðverkur (10,2% og 18,2%), tilgreint í sömu röð.

Algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir í REACH3 (fullorðnir sjúklingar og unglingar) og hjá heildarþýði barna (REACH3 og REACH5) voru kólesterólhækkun í blóði (52,3% og 54,9%), aukinn aspartat amínótransferasi (52,2% og 45,5%) og aukinn alanín amínótransferasi (43,1% og 50,9%). Flest tilvikin voru 1. og 2. stigs en 3. stigs óeðlilegar rannsóknarniðurstöður sem greint var frá hjá heildarþýði barna voru aukinn alanín amínótransferasi (14,9%) og aukinn aspartat amínótransferasi (11,5%).

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 18,1% sjúklinga meðferð í REACH3 og 14,5% sjúklinga í heildarþýði barna.

Aukaverkanir settar fram í töflu

Öryggi ruxolitinibs hjá sjúklingum með beinmergstrefjun var metið með því að styðjast við gögn úr langtímaeftirfylgd úr tveimur 3. stigs rannsóknum (COMFORT-I og COMFORT-II), meðtaldar upplýsingar frá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá ruxolitinib (n=301) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá viðmiðunarmeðferðum (n=156). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á hjá sjúklingum með beinmergstrefjun var 30,5 mánuðir (á bilinu 0,3 til 68,1 mánuður).

Öryggi ruxolitinibs hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var metið með því að styðjast við gögn úr langtímaeftirfylgd úr tveimur 3. stigs rannsóknum (RESPONSE, RESPONSE 2), meðtaldar upplýsingar frá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá ruxolitinib (n=184) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá viðmiðunarmeðferðum (n=156). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var 41,7 mánuðir (á bilinu 0,03 til 59,7 mánuðir).

Öryggi ruxolitinibs hjá sjúklingum með bráða hýsilsótt var metið í 3. stigs rannsókninni REACH2 og í 2. stigs rannsókninni REACH4. REACH2 innihélt upplýsingar frá 201 sjúklingi ≥12 ára sem var upphaflega slembiraðað á meðferð með ruxolitinibi (n=152) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (n=49). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á var 8,9 vikur (á bilinu 0,3 til 66,1 vika). Hjá heildarþýði barna ≥2 ára (6 sjúklingar í REACH2 og 45 sjúklingar í REACH4) var miðgildistími útsetningar 16,7 vikur (á bilinu 1,1 til 48,9 vikur).

Öryggi ruxolitinibs hjá sjúklingum með langvinna hýsilsótt var metið í 3. stigs rannsókninni REACH3 og í 2. stigs rannsókninni REACH5. REACH3 innihélt upplýsingar frá 226 sjúklingum ≥12 ára sem var upphaflega slembiraðað á meðferð með ruxolitinibi (n=165) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá bestu fáanlegu meðferð (n=61). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á var 41,4 vikur (á bilinu 0,7 til 127,3 vikur). Hjá heildarþýði barna ≥2 ára (10 sjúklingar í REACH3 og 45 sjúklingar í REACH5) var miðgildistími útsetningar 57,1 vika (á bilinu 2,1 til 155,4 vikur).

Í klínísku rannsóknunum var alvarleiki aukaverkana metinn á grundvelli CTCAE, þar sem stig 1 er skilgreint = væg, stig 2 = í meðallagi veruleg, stig 3 = veruleg, stig 4 = lífshættuleg eða leiðir til fötlunar, stig 5 = dauðsfall.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði (tafla 6) og bráðri og langvinnri hýsilsótt (tafla 7) eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Að auki byggist samsvarandi tíðniflokkur fyrir hverja aukaverkun á eftirfarandi flokkun: Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 6 Tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá í 3. stigs rannsóknunum á beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði

Aukaverkun	**Tíðniflokkun hjá sjúklingum með beinmergstrefjun**	**Tíðniflokkun hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Þvagfærasýkingar[d]	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristill[d]	Mjög algengar	Mjög algengar
Lungnabólga	Mjög algengar	Algengar
Sýklasótt	Algengar	Sjaldgæfar
Berklar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt[e]
Endurvirkjun lifrarbólgu B veiru	Tíðni ekki þekkt[e]	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar[a,d]		
Blóðleysi[a]		
CTCAE[c] 4. stig (<6,5g/dl)	Mjög algengar	Sjaldgæfar
CTCAE[c] 3. stig (<8,0 – 6,5g/dl)	Mjög algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðflagnafæð[a]		
CTCAE[c] 4. stig (<25.000/mm^3)	Algengar	Sjaldgæfar
CTCAE[c] 3. stig (50.000 – 25.000/mm^3)	Mjög algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Daufkyrningafæð[a]		
CTCAE[c] 4. stig (<500/mm^3)	Algengar	Sjaldgæfar
CTCAE[c] 3. stig (<1.000 – 500/mm^3)	Algengar	Sjaldgæfar
Eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Algengar
Blóðfrumnafæð[a,b]	Algengar	Algengar
Blæðingar (einhver blæðing, þ.m.t. innankúpublæðing og blæðing í meltingarvegi, marblettamyndun og önnur blæðing)	Mjög algengar	Mjög algengar
Mar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blæðing í meltingarvegi	Mjög algengar	Algengar
Innankúpublæðing	Algengar	Sjaldgæfar
Önnur blæðing (þ.m.t. blóðnasir, blæðing í kjölfar aðgerðar og blóð í þvagi)	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring		
Kólesterólhækkun í blóði[a] Eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Þríglýseríðahækkun í blóði[a] Eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Þyngdaraukning	Mjög algengar	Mjög algengar
Taugakerfi		
Sundl	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar

Aukaverkun	**Tíðniflokkun hjá sjúklingum með beinmergstrefjun**	**Tíðniflokkun hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði**
Meltingarfæri		
Lípasahækkun, eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar
Vindgangur	Algengar	Algengar
Lifur og gall		
Aukinn alanín amínótransferasai[a]		
CTCAE[c] 3. stig (> 5x – 20 × eðlileg efri mörk)	Algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Aukinn aspartat amínótransferasi[a]		
Eitthvert CTCAE[c] stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar		
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar

[a] Tíðnin byggist á nýtilkomnum eða versnandi frávikum á rannsóknargildum miðað við upphafsgildi.
[b] Blóðfrumnafæð er skilgreind sem gildi hemóglóbíns <100 g/l, blóðflagnafjöldi <100x10^9/l og daufkyrningafjöldi <1,5x10^9/l (eða fækkun hvítra blóðfrumna af 2. stigi ef daufkyrningafjöldi er ekki til staðar), á sama tíma í sömu blóðrannsókn
[c] CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 3.0; stig 1 = væg, stig 2 = í meðallagi veruleg, stig 3 = veruleg, stig 4 = lífshættuleg
[d] Fjallað er um þessar aukaverkanir í textanum.
[e] Aukaverkun fengin frá reynslu eftir markaðssetningu.

Þegar meðferð er hætt geta sjúklingar með beinmergstrefjun fundið aftur fyrir einkennum beinmergstrefjunar, svo sem þreytu, beinverkjum, hita, kláða, nætursvita, miltisstækkun með einkennum og þyngdartapi. Í klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun fór heildarskor mælikvarða á einkenni (symptom score) beinmergstrefjunar smám saman aftur í upphafsgildi, innan 7 daga eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Tafla 7 Tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá í klínískum rannsóknum á hýsilsótt

	Bráð hýsilsótt (REACH2)	**Bráð hýsilsótt (Heildarþýði barna)**	**Langvinn hýsilsótt (REACH3)**	**Langvinn hýsilsótt (Heildarþýði barna)**
Aukaverkun	**Tíðniflokkun**	**Tíðniflokkun**	**Tíðniflokkun**	**Tíðniflokkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				
CMV sýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar	Algengar
CTCAE[3] ≥3. stig	Mjög algengar	Algengar	Algengar	Á ekki við[5]
Sýklasótt	Mjög algengar	Algengar	-[6]	-[6]
CTCAE ≥3. stig[4]	Mjög algengar	Algengar	-[6]	-[6]
Þvagfærasýkingar	Mjög algengar	Algengar	Algengar	Algengar
CTCAE ≥3. stig	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
BK veirusýkingar	-[6]	-[6]	Algengar	Algengar
CTCAE ≥3. stig	-[6]	-[6]	Sjaldgæfar	Á ekki við[5]

	Bráð hýsilsótt (REACH2)	**Bráð hýsilsótt (Heildarþýði barna)**	**Langvinn hýsilsótt (REACH3)**	**Langvinn hýsilsótt (Heildarþýði barna)**
Blóð og eitlar				
Blóðflagnafæð[1]	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðleysi[1]	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Daufkyrningafæð[1]	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
CTCAE 4. stig	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð[1,2]	Mjög algengar	Mjög algengar	-[6]	-[6]
Efnaskipti og næring				
Kólesterólhækkun í blóði[1]	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Algengar	Á ekki við[5]	Algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	Algengar	Á ekki við[5]	Sjaldgæfar	Algengar
Þyngdaraukning	-[6]	-[6]	Algengar	Algengar
CTCAE ≥3. stig	-[6]	-[6]	Á ekki við[5]	Algengar
Taugakerfi				
Höfuðverkur	Algengar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE ≥3. stig	Sjaldgæfar	Á ekki við[5]	Algengar	Algengar
Æðar				
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE ≥3. stig	Algengar	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Meltingarfæri				
Hækkun lípasa[1]	-[6]	-[6]	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	-[6]	-[6]	Algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	-[6]	-[6]	Sjaldgæfar	Algengar
Hækkun amýlasa[1]	-[6]	-[6]	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	-[6]	-[6]	Algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	-[6]	-[6]	Algengar	Á ekki við[5]
Ógleði	Mjög algengar	Algengar	-[6]	-[6]
CTCAE ≥3. stig	Sjaldgæfar	Á ekki við[5]	-[6]	-[6]
Hægðatregða	-[6]	-[6]	Algengar	Algengar
CTCAE ≥3. stig	-[6]	-[6]	Á ekki við[5]	Á ekki við[5]
Lifur og gall				
Aukinn alanín amínótransferasi[1]	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
CTCAE 4. stig	Algengar	Á ekki við[5]	Sjaldgæfar	Algengar
Aukinn aspartat amínótransferasi[1]	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Algengar	Algengar	Algengar	Mjög algengar
CTCAE 4. stig	Á ekki við[5]	Á ekki við[5]	Sjaldgæfar	Á ekki við[5]
Stoðkerfi og bandvefur				
Hækkun kreatínkínasa í blóði[1]	-[6]	-[6]	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	-[6]	-[6]	Algengar	Á ekki við[5]
CTCAE 4. stig	-[6]	-[6]	Algengar	Á ekki við[5]

	Bráð hýsilsótt (REACH2)	Bráð hýsilsótt (Heildarþýði barna)	Langvinn hýsilsótt (REACH3)	Langvinn hýsilsótt (Heildarþýði barna)
Nýru og þvagfæri				
Hækkun kreatíníns í blóði[1]	-[6]	-[6]	Mjög algengar	Algengar
CTCAE 3. stig	-[6]	-[6]	Algengar	Á ekki við[5]
CTCAE 4. stig	-[6]	-[6]	Á ekki við[5]	Á ekki við[5]

[1] Tíðni byggist á nýtilkomnum eða versnandi frávikum á rannsóknargildum miðað við upphafsgildi.
[2] Blóðfrumnafæð er skilgreind sem gildi hemóglóbíns <100 g/l, blóðflagnafjöldi <100 × 10^9/l og fjöldi daufkyrninga <1,5 × 10^9/l (eða fækkun hvítra blóðfrumna af 2. stigi ef daufkyrningafjöldi er ekki til staðar), á sama tíma í sömu blóðrannsókn.
[3] CTCAE útgáfa 4.03.
[4] ≥3. stigs sýklasótt felur í sér 20 (10%) tilvik af stigi 5 í REACH2. Engin tilvik af stigi 5 komu fyrir í heildarþýði barna
[5] Á ekki við: Engin tilvik sem greint var frá
[6] „-“: Ekki skilgreint sem aukaverkun við þessa ábendingu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðleysi
Í 3. stigs klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun var miðgildi tíma þar til fyrstu tilvik blóðleysis af CTCAE stigi 2 eða hærra komu fram, 1,5 mánuður. Einn sjúklingur (0,3%) hætti á meðferð vegna blóðleysis.

Hjá sjúklingum sem fengu ruxolitinib náði meðallækkun hemóglóbíns lágmarki í um það bil 10 g/lítra undir upphafsgildi eftir 8 til 12 vikna meðferð og náði síðan smám saman aftur nýju jafnvægi sem var um það bil 5 g/lítra undir upphafsgildi. Þetta mynstur kom fram hjá sjúklingum óháð því hvort þeir höfðu fengið blóðgjöf meðan á meðferð stóð.

Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, COMFORT-I, fengu 60,6% sjúklinga með beinmergstrefjun sem meðhöndlaðir voru með ruxolitinibi og 37,7% sjúklinga með beinmergstrefjun sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu, rauð blóðkorn meðan á slembuðu meðferðinni stóð. Í COMFORT-II rannsókninni var hlutfall þeirra sem fékk pökkuð rauð blóðkorn 53,4% í hópnum sem fékk ruxolitinib og 41,1% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Í slembaða hluta lykilrannsóknanna var blóðleysi sjaldgæfara hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði en sjúklingum með beinmergstrefjun (40,8% samanborið við 82,4%). Hjá sjúklingunum með frumkomið rauðkornablæði voru 2,7% sem greindu frá aukaverkunum af CTCAE 3. og 4. stigi en hjá sjúklingum með beinmergstrefjun var tíðnin 42,56%.

Í 3. stigs rannsóknunum á bráðri (REACH2) og langvinnri (REACH3) hýsilsótt var greint frá blóðleysi (öll stig) hjá 75,0% sjúklinga með bráða hýsilsótt og 68,6% sjúklinga með langvinna hýsilsótt, af CTCAE 3. stigi hjá 47,7% sjúklinga með bráða hýsilsótt og hjá 14,8% sjúklinga með langvinna hýsilsótt. Hjá börnum með bráða og langvinna hýsilsótt var greint frá blóðleysi (öll stig) hjá 70,8% sjúklinga með bráða hýsilsótt og 49,1% sjúklinga með langvinna hýsilsótt, af CTCAE 3. stigi hjá 45,8% sjúklinga með bráða hýsilsótt og 17,0% sjúklinga með langvinna hýsilsótt.

Blóðflagnafæð
Í 3. stigs klínísku rannsóknunum á beinmergstrefjun, hjá sjúklingum sem fengu blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4, var miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram um það bil 8 vikur. Blóðflagnafæð gekk yfirleitt til baka þegar skammtar voru minnkaðir eða hlé var gert á meðferð. Miðgildi tíma þar til fjöldi blóðflagna var aftur kominn yfir 50.000/mm^3 var 14 dagar. Meðan á slembaða tímabilinu stóð voru 4,7% sjúklinga sem fengu ruxolitinib gefnar blóðflögur og 4,0% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. 0,7% sjúklinga sem fengu ruxolitinib hættu meðferð vegna blóðflagnafæðar og

0,9% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. Sjúklingar með blóðflagnafjölda á bilinu 100.000/mm^3 til 200.000/mm^3 áður en meðferð með ruxolitinibi hófst, fengu oftar blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 samanborið við sjúklinga með blóðflagnafjölda >200.000/mm^3 (64,2% samanborið við 38,5%).

Í slembaða hluta lykilrannsóknanna var tíðni sjúklinga sem fékk blóðflagnafæð lægri hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (16,8%) en hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (69,8%). Tíðni verulegrar (þ.e. CTCAE 3. og 4. stig) blóðflagnafæðar var lægri hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (2,7%) en hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (11,6%).

Í 3. stigs rannsókninni á bráðri hýsilsótt (REACH2) kom 3. stigs blóðflagnafæð fram hjá 31,3% sjúklinga og 4. stigs hjá 47,7% sjúklinga. Í 3. stigs rannsókninni á langvinnri hýsilsótt (REACH3) var tíðni 3. og 4. stigs blóðflagnafæðar lægri (5,9% og 10,7%) en við bráða hýsilsótt. Tíðni 3. stigs (14,6%) og 4. stigs (22,4%) blóðflagnafæðar hjá börnum með bráða hýsilsótt var lægri en í REACH2. Hjá börnum með langvinna hýsilsótt var tíðni 3. og 4. stigs blóðflagnafæðar lægri (7,7% og 11,1%) en hjá sjúklingum með bráða hýsilsótt.

Daufkyrningafæð
Í 3. stigs klínísku rannsóknunum á beinmergstrefjun, hjá sjúklingum sem fengu daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4, var miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram um það bil 12 vikur. Meðan á slembaða tímabilinu stóð var greint frá frestun skammta eða skammtaminnkun vegna daufkyrningafæðar hjá 1,0% sjúklinga og 0,3% sjúklinga hættu á meðferð vegna daufkyrningafæðar.

Í slembaða hluta 3. stigs rannsóknanna hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá daufkyrningafæð hjá 1,6% sjúklinga sem útsettir voru fyrir ruxolitinibi samanborið við 7% í samanburðarmeðferð. Í ruxolitinib-hópnum fékk einn sjúklingur daufkyrningafæð af CTCAE 4. stigi. Framlengd eftirfylgd með sjúklingum sem fengu meðferð með ruxolitinibi sýndi að 2 sjúklingar tilkynntu um daufkyrningafæð af CTCAE 4. stigi.

Í 3. stigs rannsókninni á bráðri hýsilsótt (REACH2) kom 3. stigs daufkyrningafæð fram hjá 17,9% sjúklinga og 4. stigs hjá 20,6% sjúklinga. Í 3. stigs rannsókninni á langvinnri hýsilsótt (REACH3) var tíðni 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar lægri (9,5% og 6,7%) en við bráða hýsilsótt. Hjá börnum var tíðni 3. stigs daufkyrningafæðar 32,0% og 4. stigs daufkyrningafæðar 22,0% við bráða hýsilsótt og tíðni 3. stigs daufkyrningafæðar 17,3% og 4. stigs daufkyrningafæðar 11,1% við langvinna hýsilsótt.

Blæðingar
Í klínísku 3. stigs lykilrannsóknunum á beinmergstrefjun var greint frá blæðingartilvikum (þ.m.t. innankúpublæðingum og blæðingum í meltingarvegi, marblettamyndun og öðrum blæðingartilvikum) hjá 32,6% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi og 23,2% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferðir (lyfleysa eða besta fáanleg meðferð). Tíðni 3. til 4. stigs aukaverkana var svipuð hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi eða samanburðarmeðferðum (4,7% samanborið við 3,1%). Flestir sjúklinganna sem fengu blæðingar meðan á meðferð stóð greindu frá marblettum (65,3%). Marblettir voru algengari hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi miðað við samanburðarmeðferðir (21,3% á móti 11,6%). Greint var frá innankúpublæðingum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi og 0,9% þeirra sem fengu samanburðarmeðferðir. Greint var frá blæðingum í meltingarvegi hjá 5,0% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi miðað við 3,1% þeirra sem fengu samanburðarmeðferðir. Greint var frá öðrum blæðingatilvikum (þ.m.t. tilvikum á borð við blóðnasir, blæðingar í kjölfar aðgerða og blóð í þvagi) hjá 13,3% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi og 10,3% þeirra sem fengu samanburðarmeðferð.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs klínískra rannsókna stóð hjá sjúklingum með beinmergstrefjun jókst uppsöfnuð tíðni blæðingatilvika í réttu hlutfalli við lengingu eftirfylgdartíma. Mar var algengasta blæðingatilvikið (33,3%). Tilkynnt var um innankúpublæðingar hjá 1,3% sjúklinga og um blæðingar í meltingarvegi hjá 10,1% sjúklinga.

Í samanburðarhluta 3. stigs rannsóknarinnar hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá blæðingum (þar með talið innankúpublæðingum og blæðingum í meltingarvegi, marblettamyndun

og öðrum blæðingum) hjá 16,8% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi, 15,3% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 12,0% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni. Greint var frá marblettamyndun hjá 10,3% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi, 8,1% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 2,7% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni. Ekki var greint frá neinu tilviki innankúpublæðinga eða blæðinga í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi. Einn sjúklingur á meðferð með ruxolitinibi fékk 3. stigs blæðingar (blæðing í kjölfar aðgerðar). Ekki var greint frá neinum 4. stigs blæðingum. Greint var frá öðrum blæðingum (þar með talið blóðnösum, blæðingu í kjölfar aðgerðar, blæðingu úr tannholdi) hjá 8,7% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi, 6,3% þeirra sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 6,7% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs klínískra rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði jókst uppsöfnuð tíðni blæðingatilvika í réttu hlutfalli við lengingu eftirfylgdartíma. Mar var algengasta blæðingatilvikið (17,4%). Tilkynnt var um innankúpublæðingar hjá 0,3% sjúklinga og um blæðingar í meltingarvegi hjá 3,5% sjúklinga.

Í samanburðarhluta 3. stigs rannsóknarinnar á bráðri hýsilsótt (REACH2) var greint frá blæðingum hjá 25,0% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi og 22,0% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð. Undirhópar blæðinganna voru almennt svipaðir milli meðferðarhópanna: marblettamyndun (5,9% hjá þeim sem fengu ruxolitinib og 6,7% hjá hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð), blæðingar í meltingarvegi (9,2% samanborið við 6,7%) og aðrar blæðingar (13,2% samanborið við 10,7%). Greint var frá innankúpublæðingum hjá 0,7% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð en ekki hjá neinum sjúklingi sem fékk ruxolitinib. Hjá börnum var tíðni blæðinga 23,5%. Tilvik sem greint var frá hjá ≥5% sjúklinga voru blæðandi blöðrubólga og blóðnasir (5,9% hvor um sig). Ekki var greint frá innankúpublæðingum hjá börnum.

Í samanburðarhluta 3. stigs rannsóknarinnar á langvinnri hýsilsótt (REACH3) var greint frá blæðingum hjá 11,5% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi og 14,6% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð. Undirhópar blæðinganna voru almennt svipaðir milli meðferðarhópanna: marblettamyndun (4,2% hjá þeim sem fengu ruxolitinib og 2,5% hjá hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð), blæðingar í meltingarvegi (1,2% samanborið við 3,2%) og aðrar blæðingar (6,7% samanborið við 10,1%). Hjá börnum var tíðni blæðinga 9,1%. Tilvik sem greint var frá voru blóðnasir, blóðhægðir, margúll, blæðing í kjölfar aðgerðar og húðblæðing (1,8% hver um sig). Ekki var greint frá innankúpublæðingum hjá börnum með langvinna hýsilsótt.

Sýkingar
Í 3. stigs klínísku lykilrannsóknunum á beinmergstrefjun var greint frá þvagfærasýkingu af stigi 3 eða 4 hjá 1,0% sjúklinga, ristli (herpes zoster) hjá 4,3% og berklum hjá 1,0%. Í 3. stigs klínísku rannsóknunum var greint frá sýklasótt hjá 3,0% sjúklinga. Framlengt eftirfylgnitímabil hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi gaf ekki til kynna neina tilhneigingu til aukinnar tíðni sýklasóttar með auknum tíma.

Í slembaða hluta 3. stigs rannsóknanna hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá einni (0,5%) þvagfærasýkingu af CTCAE 3. stigi og engri af 4. stigi. Tíðni ristils var svipuð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (4,3%) og sjúklingum með beinmergstrefjun (4,0%). Greint var frá einu tilviki taugaverks eftir herpesveirusýkingu af CTCAE 3. stigi hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Tilkynnt var um lungnabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi samanborið við 1,6% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. Ekki var tilkynnt um sýklasótt eða berkla hjá neinum sjúklingi.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs rannsóknanna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði voru sýkingar sem oft var tilkynnt um þvagfærasýkingar (11,8%), ristill (14,7%) og lungnabólga (7,1%). Tilkynnt var um sýklasótt hjá 0,6% sjúklinga. Ekki var tilkynnt um berkla hjá neinum sjúklingi í langtímaeftirfylgd.

Í *samanburðarhluta* 3. stigs rannsóknarinnar á bráðri hýsilsótt (REACH2) var greint frá þvagfærasýkingum hjá 9,9% (≥3. stig, 3,3%) sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 10,7% (≥3. stig, 6,0%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá CMV sýkingum hjá 28,3% (≥3. stig, 9,3%) sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 24,0% (≥3. stig, 10,0%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá sýklasótt hjá 12,5% (≥3. stig, 11,1%) sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 8,7% (≥3. stig, 6,0%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Eingöngu var greint frá BK veirusýkingu í ruxolitinib-hópnum hjá 3 sjúklingum þar sem eitt tilvik var 3. stigs. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi var greint frá þvagfærasýkingum hjá 17,9% (≥3. stig, 6,5%) sjúklinga og CMV sýkingum hjá 32,3% (≥3. stig, 11,4%) sjúklinga. CMV sýking sem hafði áhrif á líffæri sást hjá örfáum sjúklingum; greint var frá ristilbólgu hjá fjórum, garnabólgu hjá tveimur og sýkingu í meltingarvegi hjá einum sjúklingi, af völdum CMV og af hvaða stigi sem er. Greint var frá sýklasótt, þ.m.t. sýklasóttarlosti, af hvaða stigi sem er hjá 25,4% (≥3. stig, 21,9%) sjúklinga. Greint var frá færri tilvikum þvagfærasýkinga og sýklasóttar hjá börnum með bráða hýsilsótt (9,8% hvor um sig) en hjá fullorðnum sjúklingum og unglingum. Greint var frá CMV sýkingum hjá 31,4% barna (3. stig, 5,9%).

Í *samanburðarhluta* 3. stigs rannsóknarinnar á langvinnri hýsilsótt (REACH3) var greint frá þvagfærasýkingum hjá 8,5% (≥3. stig, 1,2%) sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 6,3% (≥3. stig, 1,3%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá BK veirusýkingu hjá 5,5% (≥3. stig, 0,6%) sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 1,3% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá CMV sýkingum hjá 9,1% (≥3. stig, 1,8%) sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 10,8% (≥3. stig, 1,9%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá sýklasótt hjá 2,4% (≥3. stig, 2,4%) sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 6,3% (≥3. stig, 5,7%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi var greint frá þvagfærasýkingum hjá 9,3% (≥3. stig, 1,3%) sjúklinga og BK veirusýkingum hjá 4,9% (≥3. stig, 0,4%) sjúklinga. Greint var frá CMV sýkingum hjá 8,8% (≥3. stig, 1,3%) og sýklasótt hjá 3,5% (≥3. stig, 3,5%) sjúklinga. Hjá börnum með langvinna hýsilsótt var greint frá þvagfærasýkingu hjá 5,5% (3. stig, 1,8%) sjúklinga og BK veirusýkingu hjá 1,8% sjúklinga (ekkert tilvik ≥3. stigs). CMV sýkingar komu fyrir hjá 7,3% sjúklinga (ekkert tilvik ≥3. stigs).

Lípasahækkun
Á slembiraðaða tímabilinu í RESPONSE rannsókninni var versnun lípasagilda meiri í ruxolitinib-hópnum samanborið við viðmiðunarhópinn, aðallega vegna mismunar á 1. stigs hækkunum (18,2% samanborið við 8,1%). Hækkanir ≥2. stigs voru svipaðar á milli meðferðarhópa. Í RESPONSE 2 var tíðnin sambærileg á milli ruxolitinib-hópsins og samanburðarhópsins (10.8% samanborið við 8%). Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var tilkynnt um 3. stigs hækkun á lípasagildum hjá 7,4% sjúklinga og um 4. stigs hækkun hjá 0,9% sjúklinga. Ekki var tilkynnt um nein teikn eða einkenni brisbólgu hjá sjúklingunum samhliða hækkun á lípasagildum.

Í 3. stigs rannsóknum á beinmergstrefjun var tilkynnt um há lípasagildi hjá 18,7% og 19,3% sjúklinga í ruxolitinib-hópnum samanborið við 16,6% og 14,0% í viðmiðunarhópunum í COMFORT-I og COMFORT-II rannsóknunum, tilgreint í sömu röð. Ekki var tilkynnt um nein teikn eða einkenni brisbólgu hjá sjúklingunum samhliða hækkun á lípasagildum.

Í *samanburðarhluta* 3. stigs rannsóknarinnar á bráðri hýsilsótt (REACH2) var greint frá nýtilkomnum eða versnandi lípasagildum hjá 19,7% sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 12,5% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð; samsvarandi 3. stigs (3,1% samanborið við 5,1%) og 4. stigs (0% samanborið við 0,8%) hækkun var svipuð. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi var greint frá lípasahækkun hjá 32,2% sjúklinga; 3. stigs hækkun hjá 8,7% og 4. stigs hjá 2,2% sjúklinga. Greint var frá lípasahækkun hjá 20,4% barna (3. stigs: 8,5% og 4. stigs: 4,1%).

Í *samanburðarhluta* 3. stigs rannsóknarinnar á langvinnri hýsilsótt (REACH3) var greint frá nýtilkomnum eða versnandi lípasagildum hjá 32,1% sjúklinga í ruxolitinib-hópnum og 23,5% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð; samsvarandi 3. stigs (10,6% samanborið við 6,2%) og 4. stigs (0,6% samanborið við 0%) hækkun var svipuð. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi var greint frá lípasahækkun hjá 35,9% sjúklinga; 3. stigs

hækkun hjá 9,5% og 4. stigs hjá 0,4% sjúklinga. Í sjaldgæfari tilvikum var greint frá lípasahækkun (20,4%, 3. stigs: 3,8% og 4. stigs: 1,9%) hjá börnum.

Hækkaður slagbilsþrýstingur
Í 3. stigs klínísku lykilrannsóknunum á beinmergstrefjun var skráð hækkun á slagbilsþrýstingi um 20 mmHg eða meira miðað við upphafsgildi hjá 31,5% sjúklinga í að minnsta kosti einni endurkomu samanborið við 19,5% þeirra sem fengu samanburðarmeðferð. Í COMFORT-I (sjúklingar með beinmergstrefjun) var meðalhækkun frá upphafsgildi á slagbilsþrýstingi 0 til 2 mmHg í ruxolitinib-hópnum samanborið við 2 til 5 mmHg lækkun hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í COMFORT-II var lítill munur á meðalgildum milli þeirra sjúklinga með beinmergstrefjun sem fengu ruxolitinib og þeirra sem fengu samanburðarmeðferð.

Í slembaða hluta lykilrannsóknarinnar hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði jókst meðalslagbilsþrýstingur um 0,65 mmHg hjá þeim sem fengu ruxolitinib en minnkaði um 2 mmHg hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn
Greining með tilliti til öryggis var gerð hjá alls 106 sjúklingum á aldrinum 2 til <18 ára með hýsilsótt: 51 sjúklingur (45 sjúklingar í REACH4 og 6 sjúklingar í REACH2) í rannsóknum á bráðri hýsilsótt og 55 sjúklingar (45 sjúklingar í REACH5 og 10 sjúklingar í REACH3) í rannsóknum á langvinnri hýsilsótt. Upplýsingar um öryggi hjá börnum sem fengu meðferð með ruxolitinibi voru svipaðar og komið hafa fram hjá fullorðnum sjúklingum.

Aldraðir
Greining með tilliti til öryggis var gerð hjá alls 29 sjúklingum í REACH2 rannsókninni og 25 sjúklingum í REACH3 rannsókninni sem voru á aldrinum >65 ára og á meðferð með ruxolitinibi. Á heildina litið kom ekki fram neitt nýtt varðandi öryggi og öryggi hjá sjúklingum >65 ára er almennt í samræmi við öryggi sjúklinga á aldrinum 18 til 65 ára

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekkert þekkt mótefni er við ofskömmtun vegna ruxolitinibs. Stakir skammtar allt að 200 mg hafa verið gefnir þar sem þolanleiki við bráðar aðstæður var ásættanlegur. Skammtar sem eru stærri en ráðlagðir endurteknir skammtar tengjast aukinni mergbælingu, þar með talið hvítfrumnafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð. Veita skal viðeigandi stuðningsmeðferð.

Blóðskilun er ekki talin auka brotthvarf ruxolitinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf (antineoplastic agents), prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01EJ01

Verkunarháttur

Ruxolitinib er sértækur hemill Janus tengdu kínasanna (JAK) JAK1 og JAK2 (IC_{50} gildi 3,3 nM fyrir JAK1 ensímin og 2,8 nM fyrir JAK2 ensímin). Þeir miðla boðum frá fjölda cýtókína og vaxtarþátta sem eru mikilvægir fyrir myndun blóðkorna og starfsemi ónæmiskerfisins.

Beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði eru æxli vegna mergfrumnafjölgunar sem vitað er að tengist ójafnvægi á boðum JAK1 og JAK2. Grundvöllur ójafnvægisins er talinn felast í miklu magni cýtókína í blóðrásinni sem virkja JAK-STAT boðleiðina, stökkbreytingum sem breyta virkni (gain-of-function mutation) svo sem JAK2V617F og bælingu neikvæðra stjórnunarferla. Ójafnvægi er á boðum JAK, hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, óháð stökkbreytingastöðu JAK2V617F. Virkjun stökkbreytinga á JAK2 (V617F eða táknröð 12) sést hjá >95% sjúklinga með frumkomið rauðkornablæði.

Ruxolitinib hamlar boðum frá JAK-STAT og frumufjölgun cýtókínháðra frumulíkana illkynja blóðsjúkdóma, sem og Ba/F3 frumna sem gerðar voru óháðar cýtókíni með tjáningu á stökkbreytta JAK2V617F próteininu, með IC_{50} á bilinu 80 til 320 nM.

Boðferli JAK-STAT gegnir hlutverki í stjórnun á þroska, fjölgun og virkjun nokkurra tegunda ónæmisfrumna sem eru mikilvægar fyrir þróunarferil hýsilsóttar.

Lyfhrif

Ruxolitinib hamlar cýtókín hvataðri STAT3 fosfórtengingu í heilblóði úr heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með beinmergstrefjun og sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Ruxolitinib olli hámarkshömlun á STAT3 fosfórtengingu, 2 klst. eftir að skammtur var gefinn, sem fór aftur í því sem næst upphafsgildi innan 8 klst., bæði hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með beinmergstrefjun, sem bendir hvorki til uppsöfnunar upphafslyfsins né virku umbrotsefnanna.

Hækkanir á bólguvísum við grunnlínu, sem tengjast altækum einkennum (constitutional symptoms), svo sem TNFα, IL-6 og CRP, hjá einstaklingum með beinmergstrefjun, minnkuðu í kjölfar meðferðar með ruxolitinibi. Sjúklingar með beinmergstrefjun urðu ekki ónæmir fyrir lyfhrifum ruxolitinib meðferðar með tímanum. Á svipaðan hátt sýndu sjúklingar með frumkomið rauðkornablæði einnig hækkanir á bólguvísum við grunnlínu og þessir vísar minnkuðu í kjölfar meðferðar með ruxolitinibi.

Í ítarlegri QT rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var ekkert sem gaf til kynna að ruxolitinib í stökum skömmtum allt upp í 200 mg, sem er stærri en meðferðarskammtur, hafi áhrif á lengingu QT/QTc bils, sem bendir til þess að ruxolitinib hafi engin áhrif á endurskautun hjarta.

Verkun og öryggi

Beinmergstrefjun
Gerðar voru tvær slembaðar 3. stigs rannsóknir (COMFORT-I og COMFORT-II) hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (frumkomin beinmergstrefjun, beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis)). Í báðum rannsóknum voru sjúklingar með þreifanlega miltisstækkun að minnsta kosti 5 cm fyrir neðan rifjabarð og áhættustig í meðallagi-2 eða hátt áhættustig samkvæmt skilmerkjum sem alþjóðlegi vinnuhópurinn hefur komið sér saman um (International Working Group (IWG) Consensus Criteria). Upphafsskammtur ruxolitinibs var byggður á blóðflagnafjölda. Sjúklingar með blóðflagnafjölda $\leq 100.000/mm^3$ uppfylltu

ekki skilyrði til þátttöku í COMFORT rannsóknunum en 69 sjúklingar voru skráðir í EXPAND rannsóknina, sem var opin rannsókn af stigi Ib til að ákvarða skammta hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (frumkomna beinmergstrefjun, beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar) og blóðflagnafjölda í upphafi meðferðar ≥50.000 og <100.000/mm^3.

COMFORT-I var tvíblind, slembuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 309 sjúklingum sem svöruðu ekki eða hentaði ekki fáanleg meðferð. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall einstaklinga sem hafði náð ≥35% minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 24. viku, samkvæmt segulómun (MRI) eða tölvusneiðmynd (CT).

Auka endapunktar voru hversu lengi ≥35% minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta varði, hlutfall sjúklinga sem náðu ≥50% lækkun á heildareinkennaskori, breytingar á heildareinkennaskori frá upphafi meðferðar til 24. viku, metið samkvæmt breyttri dagbók yfir einkenni beinmergstrefjunar (Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)), útgáfu 2.0, og heildarlifun.

COMFORT-II var opin, slembuð rannsókn hjá 219 sjúklingum. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annars vegar ruxolitinib og hins vegar bestu fáanlegu meðferð. Í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð fengu 47% sjúklinga hydroxyurea og 16% sjúklinga fengu sykurstera. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem náði ≥35% minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 48. viku, samkvæmt segulómun eða tölvusneiðmynd.

Aukaendapunktar voru hlutfall sjúklinga sem náði ≥35% minnkun á rúmmáli milta frá upphafi meðferðar til 24. viku og hversu lengi ≥35% minnkun á rúmmáli milta, miðað við upphafsgildi, varði.

Í COMFORT-I og COMFORT-II voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni sjúklinga í upphafi sambærileg milli meðferðarhópanna.

Tafla 8 Hlutfall sjúklinga með ≥35% minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 24. viku í COMFORT-I og 48. viku í COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Lyfleysa (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Besta fáanleg meðferð (N=72)
Tímapunktur	24. vika		48. vika	
Fjöldi (%) einstaklinga sem rúmmál milta minnkaði um ≥35% hjá	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% öryggisbil	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-gildi	<0,0001		<0,0001	

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk ruxolitinib náði ≥35% minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta (tafla 8) óháð því hvort JAK2V617F stökkbreytingin (tafla 9) eða undirtegund sjúkdómsins (frumkomin beinmergstrefjun, beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis)) var til staðar eða ekki.

Tafla 9 Hlutfall sjúklinga með ≥35% minnkun á rúmmáli milta, miðað við upphafsgildi eftir stöðu JAK stökkbreytinga (öryggishópur)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Lyfleysa		Ruxolitinib		Besta fáanleg meðferð	
Staða JAK stökk-breytinga	Jákvæðir (N=113) n (%)	Neikvæðir (N=40) n (%)	Jákvæðir (N=121) n (%)	Neikvæðir (N=27) n (%)	Jákvæðir (N=110) n (%)	Neikvæðir (N=35) n (%)	Jákvæðir (N=49) n (%)	Neikvæðir (N=20) n (%)
Fjöldi (%) einstaklinga sem rúmmál milta minnkaði um ≥35% hjá	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tímapunktur	Eftir 24 vikur				Eftir 48 vikur			

Líkurnar á því að viðhalda svörun í milta (≥35% minnkun) á ruxolitinibi í að minnsta kosti 24 vikur voru 89% í COMFORT-I og 87% í COMFORT-II. Í COMFORT-II viðhéldu 52% svörun í milta í að minnsta kosti 48 vikur.

Í COMFORT-I náðu 45,9% einstaklinga í ruxolitinib-hópnum ≥50% bætingu miðað við upphafsgildi á einkennaskori í 24. viku (metið samkvæmt MFSAF dagbók, útgáfu 2.0) samanborið við 5,3% í hópnum sem fékk lyfleysu (p<0,0001 samkvæmt kí-kvaðrat prófi). Meðalbreytingin á heildarheilbrigði (global health status) eftir 24 vikur, metin samkvæmt EORTC QLQ-C30 var +12,3 fyrir ruxolitinib og -3,4 fyrir lyfleysu (p<0,0001).

Í COMFORT-I eftir eftirfylgni í að miðgildi 34,3 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 27,1% samanborið við 35,1% hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu; áhættuhlutfall 0,687; 95% öryggisbil 0,459; 1,029; p=0,0668.

Í COMFORT-1 eftir eftirfylgni í að miðgildi 61,7 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 44,5% (69 af 155 sjúklingum) samanborið við 53,2% (82 af 154) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu. Hætta á dauðsfalli minnkaði um 31% hjá þeim sem fengu ruxolitinib miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall 0,69; 95% öryggisbil 0,50; 0,96; p=0,025).

Í COMFORT-II eftir eftirfylgni í að miðgildi 34,7 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 19,9% samanborið við 30,1% hjá sjúklingum sem var slembiraðað á bestu fáanlegu meðferð; áhættuhlutfall 0,48; 95% öryggisbil 0,28; 0,85; p=0,009. Í báðum rannsóknunum var lægri dánartíðnin sem fram kom í ruxolitinib-hópunum fyrst og fremst vegna niðurstaðna sem fengust í frumkomna rauðkornablæðis og sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar undirhópunum.

Í COMFORT-II eftir eftirfylgni í að miðgildi 55,9 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 40,4% (59 af 146 sjúklingum) samanborið við 47,9% (35 af 73 sjúklingum) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á bestu fáanlegu meðferð. Hætta á dauðsfalli minnkaði um 33% hjá þeim sem fengu ruxolitinib miðað við þá sem fengu bestu fáanlegu meðferð (áhættuhlutfall 0,67; 95% öryggisbil 0,44; 1,02; p=0,062).

Frumkomið rauðkornablæði

Gerð var slembuð, opin 3. stigs samanburðarrannsókn með virkum samanburði (RESPONSE) hjá 222 sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki hydroxyurea skilgreint samkvæmt birtri skilgreiningu alþjóðlega vinnuhópsins ELN (European LeukemiaNet). 110 sjúklingum var slembiraðað í ruxolitinib-hópinn og 112 sjúklingum í hópinn sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Upphafsskammtur ruxolitinibs var 10 mg tvisvar á sólarhring. Skammtar voru síðan aðlagaðir að hverjum sjúklingi fyrir sig samkvæmt þoli og verkun en hámarksskammturinn var 25 mg tvisvar á sólarhring. Besta fáanlega meðferð var valin af rannsakandanum fyrir hvern sjúkling fyrir sig

og fól í sér hydroxyurea (59,5%), interferón/pegyltengt interferón (11,7%), anagrelid (7,2%), pipobroman (1,8%) og eftirlit (15,3%).

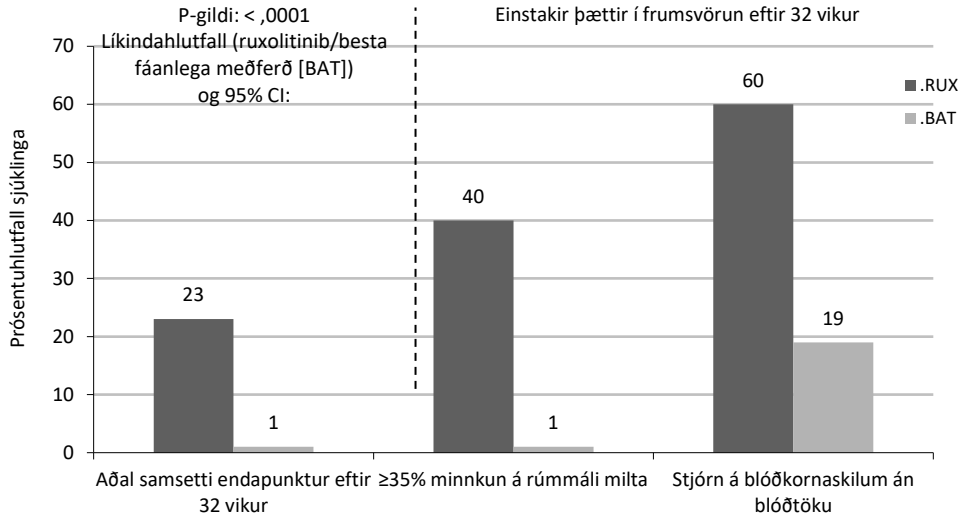
Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg milli meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi aldurs var 60 ár (á bilinu 33 til 90 ár). Sjúklingar í ruxolitinib-hópnum höfðu verið með greiningu á frumkomnu rauðkornablæði í að miðgildi 8,2 ár og höfðu áður fengið meðferð með hydroxyurea í að miðgildi um það bil 3 ár. Tekið hafði verið blóð (phlebotomy) úr flestum sjúklinganna (>80%) að minnsta kosti tvisvar á síðustu 24 vikum fyrir skimun. Samanburðarniðurstöður varðandi langtímalifun og tíðni sjúkdómsfylgikvilla vantar.

Aðal samsetti endapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði bæði að þurfa ekki á blóðtöku að halda (absence of phlebotomy eligibility) (stjórn á blóðkornaskilum) og ≥35% minnkun á rúmmáli milta miðað við upphafsgildi eftir 32 vikur. Þörf á blóðtöku var skilgreind sem staðfest blóðkornaskil >45%, þ.e. að minnsta kosti 3 prósentustigum meira en blóðkornaskil í upphafi eða staðfest blóðkornaskil >48%, eftir því hvort er lægra. Lykil aukaendapunktar voru hlutfall sjúklinga sem náði aðalendapunkti og voru án sjúkdómsversnunar eftir 48 vikur sem og hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði eftir 32 vikur.

Meginmarkmið rannsóknarinnar náðist og hærra hlutfall sjúklinga í ruxolitinib-hópnum náði aðal samsetta endapunktinum og sérhverjum af þáttum hans. Marktækt fleiri sjúklingar á meðferð með ruxolitinibi (23%) náðu frumsvörun (primary response) (p<0,0001) samanborið við bestu fáanlegu meðferð (0,9%). Stjórn á blóðkornaskilum náðist hjá 60% sjúklinga í ruxolitinib-hópnum samanborið við 18,8% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð og ≥35% minnkun á rúmmáli milta náðist hjá 40% sjúklinga í ruxolitinib-hópnum samanborið við 0,9% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (mynd 1).

Báðir lykil aukaendapunktarnir náðust einnig. Hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði var 23,6% hjá þeim sem fengu ruxolitinib samanborið við 8,0% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð (p=0,0013) og hlutfall sjúklinga sem náðu varanlegri frumsvörun eftir 48 vikur var 20% hjá þeim sem fengu ruxolitinib og 0,9% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð (p<0,0001).

Mynd 1 Sjúklingar sem náðu aðalendapunkti og þáttum í aðalendapunkti eftir 32 vikur



Einkennabyrði var metin með MPN-SAF rafrænni sjúklingadagbók yfir heildareinkennaskor (TSS), sem samanstóð af 14 spurningum. Eftir 32 vikur náðu 49% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi ≥50% minnkun á TSS-14 og 64% á TSS-5, samanborið við einungis 5% og 11% hjá sjúklingum á bestu fáanlegu meðferð.

Skynjun á meðferðarárangri var mæld með PGIC (Patient Global Impression of Change) spurningalistanum. 66% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi samanborið við 19% á bestu fáanlegu meðferð greindu frá bætingu strax fjórum vikum eftir að meðferð hófst. Bæting á skynjun á meðferðarárangri var einnig betri hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi eftir 32 vikur (78% samanborið við 33%).

Gerð var viðbótargreining á RESPONSE rannsókninni til að meta lengd svörunar 80 vikum og 256 vikum eftir slembiröðun. Af 25 sjúklingum sem höfðu náð frumsvörun eftir 32 vikur, hafði 3 sjúklingum versnað eftir 80 vikur og 6 sjúklingum eftir 256 vikur. Líkindi þess að viðhalda svörun frá viku 32 fram til viku 80 voru 93% og fram til viku 256 74% (sjá töflu 10).

Tafla 10 Varanleiki frumsvörunar í RESPONSE rannsókninni

	Vika 32	Vika 80	Vika 256
Frumsvörun náð eftir 32 vikur* n/N (%)	25/110 (23%)	n.a.	n.a.
Sjúklingar sem viðhalda frumsvörun	n.a.	22/25	19/25
Líkindi þess að viðhalda frumsvörun	n.a.	92%	74%
* Samkvæmt skilmerkjum samsetta endapunktsins fyrir frumsvörun: Þurfa ekki á blóðtöku að halda (absence of phlebotomy eligibility) (stjórn á blóðkornaskilum) og ≥35% minnkun á rúmmáli milta miðað við upphafsgildi. n.a.: Á ekki við			

Gerð var önnur slembuð, opin samanburðarrannsókn af stigi 3b með virkum samanburði (RESPONSE 2) hjá 149 sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki hydroxyurea en voru ekki með þreifanlega miltisstækkun. Aðalendapunkturinn, skilgreindur sem hlutfall sjúklinga sem nær stjórn á blóðkornaskilum (þurfa ekki á blóðtöku að halda) eftir 28 vikur, náðist (62,2% hjá þeim sem fengu ruxolitinib samanborið við 18,7% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð). Lykil aukaendapunkturinn, skilgreindur sem hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði eftir 28 vikur náðist einnig (23,0% hjá þeim sem fengu ruxolitinib samanborið við 5,3% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð).

Hýsilsótt
Í tveimur slembuðum 3. stigs opnum, fjölsetra rannsóknum var lagt mat á ruxolitinib hjá sjúklingum 12 ára og eldri með bráða hýsilsótt (REACH2) og langvinna hýsilsótt (REACH3) eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og ófullnægjandi svörun við barksterum og/eða öðrum altækum meðferðum. Upphafsskammtur ruxolitinibs var 10 mg tvisvar á sólarhring.

Bráð hýsilsótt
Í REACH2 var 309 sjúklingum með II. til IV. stigs bráða hýsilsótt sem svöruðu ekki barksterum slembiraðað 1:1 og fengu ruxolitinib eða bestu fáanlegu meðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir alvarleika bráðrar hýsilsóttar þegar slembiröðunin fór fram. Ákvörðun um að sjúklingar svöruðu ekki barksterum miðaðist við að sjúklingum versnaði eftir a.m.k. 3 daga, svörun við meðferð brást eftir 7 daga eða svörun brást þegar barksteranotkun var minnkuð smám saman.

Besta fáanlega meðferð var valin af rannsakanda fyrir hvern og einn sjúkling og fól í sér ATG (anti-thymocyte globulin), ljósmeðferð á blóði utan líkama (ECP), bandvefsstofnfrumur, lágskammta metótrexat, mýcófenólatmofetíl, mTOR hemla (everolimus eða sirolimus), etanercept eða infliximab.

Auk ruxolitinibs eða bestu fáanlegu meðferðar gátu sjúklingar hafa fengið hefðbundna stuðningsmeðferð vegna ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu m.a. sýkingarlyf og blóð-/blóðhlutagjöf. Ruxolitinibi var bætt við áframhaldandi notkun barkstera og/eða calcineurin-hemla eins og ciclosporins eða tacrolimus og/eða stera til staðbundinnar notkunar eða til innöndunar í samræmi við leiðbeiningar sjúkrastofnunarinnar.

Sjúklingar sem höfðu fengið eina fyrri altæka meðferð aðra en með barksterum og calcineurin-hemlum við bráðri hýsilsótt voru gjaldgengir í rannsóknina. Auk barkstera og calcineurin-hemla var einnig leyft að halda áfram fyrri notkun altækra lyfja við bráðri hýsilsótt aðeins ef þau voru notuð til að fyrirbyggja bráða hýsilsótt (þ.e. notkun hófst fyrir greiningu á bráðri hýsilsótt) samkvæmt almennum verklagsreglum.

Sjúklingum á bestu fáanlegu meðferð gat verið víxlað yfir á ruxolitinib eftir dag 28 ef eftirfarandi skilyrði voru fyrir hendi:

- Náðu ekki aðalendapunkti á skilgreiningu svörunar (full svörun [CR] eða hlutasvörun [PR]) dag 28; EÐA
- Misstu síðan svörun og náðu viðmiðum fyrir sjúkdómsframgang, blandaða svörun eða enga svörun, sem krafðist nýrrar altækrar ónæmisbælandi meðferðar til viðbótar vegna bráðrar hýsilsóttar, OG
- Voru ekki með teikn/einkenni langvinnrar hýsilsóttar.

Leyft var að minnka skammta ruxolitinibs smám saman eftir endurkomu á degi 56 hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs var 54 ár (á bilinu 12 til 73 ár). Í rannsókninni voru 2,9% unglingar, 59,2% karlar og 68,9% hvítir. Meirihluti sjúklinganna í rannsókninni var með illkynja undirliggjandi sjúkdóm.

Alvarleiki bráðrar hýsilsóttar var II. stigs hjá 34% í ruxolitinib-hópnum og hjá 34% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð, III. stigs hjá 46% í ruxolitinib-hópnum og 47% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð og IV. stigs hjá 20% í ruxolitinib-hópnum og 19% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Ástæður þess að svörun sjúklinga við barksterum var ófullnægjandi í ruxolitinib-hópnum og hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð voru i) svörun brást eftir 7 daga meðferð með barksterum (hjá 46,8% og 40,6% í hvorum hóp), ii) svörun brást þegar barksteranotkun var minnkuð smám saman (30,5% og 31,6% í hvorum hóp) eða iii) sjúkdómur ágerðist eftir meðferð í 3 daga (22,7% og 27,7% í hvorum hóp).

Algengustu líffærin sem bráð hýsilsótt náði til hjá öllum sjúklingum var húð (54,0%) og neðri hluti meltingarvegar (68,3%). Fleiri sjúklingar í ruxolitinib-hópnum voru með bráða hýsilsótt í húð (60,4%) og lifur (23,4%), samanborið við hópinn sem fékk bestu fáanlegu meðferð (húð: 47,7% og lifur: 16,1%).

Algengustu fyrri altæku meðferðirnar við bráðri hýsilsótt voru meðferð með barksterum+calcineurin-hemlum (49,4% í ruxolitinib-hópnum og 49,0% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð).

Aðalendapunktur var heildarsvörunartíðni á degi 28 skilgreint sem hlutfall sjúklinga í hvorum hóp með fulla svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) án þess að altækar meðferðir til viðbótar vegna fyrri sjúkdómsframgangs væru nauðsynlegar, blönduð svörun eða engin svörun metið af rannsakanda samkvæmt skilyrðum Harris et al. (2016).

Lykilaukaendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði fullri svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) á degi 28 og viðhélt CR eða PR fram að degi 56.

Aðalmarkmiði rannsóknarinnar REACH2 var náð. Heildarsvörunartíðni á degi 28 í meðferðinni var hærri í ruxolitinib-hópnum (62,3%) en í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (39,4%). Tölfræðilega marktækur munur var á meðferðarhópunum (lagskipt Cochrane-Mantel-Haenszel próf $p<0,0001$, tvíhliða, heildarsvörun: 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

Einnig var hlutfall þeirra sem voru með fulla svörun hærra í ruxolitinib-hópnum (34,4%) en í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (19,4%).

Heildarsvörunartíðni á degi 28 var 76% fyrir II. stigs hýsilsótt, 56% fyrir III. stigs hýsilsótt og 53% fyrir IV. stigs hýsilsótt í ruxolitinib-hópnum, og 51% fyrir II. stigs hýsilsótt, 38% fyrir III. stigs hýsilsótt og 23% fyrir IV. stigs hýsilsótt í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Hjá þeim sem svöruðu ekki meðferð á degi 28 ágerðist sjúkdómurinn hjá 2,6% í ruxolitinib-hópnum og hjá 8,4% þeirra sem fengu bestu fáanlegu meðferð.

Heildarniðurstöður eru í töflu 11.

Tafla 11 Heildarsvörunartíðni á degi 28 í REACH2

	Ruxolitinib N=154		**Besta fáanlega meðferð N=155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Heildarsvörun	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
Heildarsvörun (95% CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-gildi (tvíhliða)	p <0,0001			
Full svörun	53 (34,4)		30 (19,4)	
Hlutasvörun	43 (27,9)		31 (20,0)	

Í rannsókninni var lykilaukaendapunkti náð samkvæmt greiningu frumgagna. Varanleg heildarsvörunartíðni á degi 56 var 39,6% (95% CI: 31,8; 47,8) í ruxolitinib-hópnum og 21,9% (95% CI: 15,7; 29,3) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Tölfræðilega marktækur munur var á meðferðarhópunum tveimur (heildarsvörun: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Hlutfall sjúklinga með fulla svörun var 26,6% í ruxolitinib-hópnum og 16,1% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Alls var 49 sjúklingum (31,6%) sem upphaflega var slembiraðað í bestu fáanlegu meðferð víxlað yfir í ruxolitinib-hópinn.

Langvinn hýsilsótt
Í REACH3 var 329 sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega langvinna hýsilsótt sem svöruðu ekki barksterum slembiraðað 1:1 og fengu ruxolitinib eða bestu fáanlegu meðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir alvarleika langvinnrar hýsilsóttar þegar slembiröðunin fór fram. Ákvörðun um að sjúklingar svöruðu ekki barksterum miðaðist við að svörun brást eða sjúkdómur ágerðist eftir 7 daga eða sjúkdómur var þrálátur í 4 vikur eða svörun brást þegar barksteranotkun var minnkuð smám saman, í tvígang.

Besta fáanlega meðferð var valin af rannsakanda fyrir hvern og einn sjúkling og fól í sér ljósmeðferð á blóði utan líkama (ECP), lágskammta metótrexat, mýcófenólatmofetíl, mTOR hemla (everolimus eða sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib eða ibrutinib.

Auk ruxolitinibs eða bestu fáanlegu meðferðar gátu sjúklingar hafa fengið hefðbundna stuðningsmeðferð vegna ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu m.a. sýkingarlyf og blóð-/blóðhlutagjöf. Áframhaldandi notkun barkstera og calcineurin-hemla eins og ciclosporins eða tacrolimus og stera til staðbundinnar notkunar eða til innöndunar var leyfð í samræmi við leiðbeiningar sjúkrastofnunarinnar.

Sjúklingar sem höfðu fengið eina fyrri altæka meðferð aðra en með barksterum og/eða calcineurin-hemlum við langvinnri hýsilsótt voru gjaldgengir í rannsóknina. Auk barkstera og calcineurin-hemla var einnig leyft að halda áfram fyrri notkun altækra lyfja við langvinnri hýsilsótt aðeins ef þau voru notuð til að fyrirbyggja langvinna hýsilsótt (þ.e. notkun hófst fyrir greiningu á langvinnri hýsilsótt) samkvæmt almennum verklagsreglum.

Sjúklingum á bestu fáanlegu meðferð gat verið víxlað yfir á ruxolitinib á degi 169 og síðan vegna sjúkdómsframgangs, blandaðrar svörunar eða óbreyttrar svörunar, vegna eiturverkana af völdum bestu fáanlegu meðferðar eða vegna þess að langvinn hýsilsótt blossaði upp.

Verkun hjá sjúklingum þegar virk bráð hýsilsótt varð að langvinnri hýsilsótt án þess að dregið væri úr skömmtum barkstera og hvaða altæku meðferð sem er, er ekki þekkt. Verkun í bráðri eða langvinnri hýsilsótt eftir innrennsli eitilfrumna frá gjafa og hjá sjúklingum sem þoldu ekki sterameðferð, er ekki þekkt.

Leyft var að minnka skammta ruxolitinibs smám saman eftir endurkomu á degi 169.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs var 49 ár (á bilinu 12 til 76 ár). Í rannsókninni voru 3,6% unglingar, 61,1% karlar og 75,4% hvítir. Meirihluti sjúklinganna í rannsókninni var með illkynja undirliggjandi sjúkdóm.

Við greiningu var alvarleikastig langvinnrar hýsilsóttar sem svaraði ekki barksterum svipað hjá meðferðarhópunum tveimur, í meðallagi alvarlegt hjá 41% í ruxolitinib-hópnum og 45% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð og alvarlegt hjá 59% í ruxolitinib-hópnum og 55% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Einkennandi fyrir sjúklinga með ófullnægjandi svörun við barksterum í ruxolitinib-hópnum og hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð var i) svörunarleysi eða sjúkdómur ágerðist eftir meðferð með barksterum í a.m.k. 7 daga með 1 mg/kg/sólarhring með jafngildi prednisóns (37,6% og 44,5%, í hvorum hóp), ii) þrálátur sjúkdómur eftir 4 vikur með 0,5 mg/kg/sólarhring (35,2% og 25,6%) eða iii) sjúklingur er háður barksterum (27,3% og 29,9%, í hvorum hóp).

Hjá 73% sjúklinga í ruxolitinib-hópnum varð húð fyrir áhrifum og lungu hjá 45% samanborið við 69% og 41% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Algengustu fyrri altæku meðferðirnar við langvinnri hýsilsótt voru barksterar eingöngu (43% í ruxolitinib-hópnum og 49% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð) og barksterar+calcineurin-hemlar (41% sjúklingar í ruxolitinib-hópnum og 42% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð).

Aðalendapunktur var heildarsvörunartíðni á degi 169, skilgreint sem hlutfall sjúklinga í hvorum hóp með fulla svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) án þess að altækar meðferðir til viðbótar vegna fyrri sjúkdómsframgangs væru nauðsynlegar, blönduð svörun eða engin svörun metið af rannsakanda samkvæmt skilyrðum NIH (National Institutes of Health).

Lykilaukaendapunktur var lifun án misbrests (FFS, failure free survival) sem er samsettur endapunktur fyrir tíma fram að tilviki, sem er fyrsta eftirfarandi tilvik sem kemur fram: i) bakslag eða endurkoma undirliggjandi sjúkdóms eða dauðsfall vegna undirliggjandi sjúkdóms ii) dauðsfall sem er ekki vegna bakslags eða iii) viðbót annarrar altækrar meðferðar eða ný altæk meðferð við langvinnri hýsilsótt.

Aðalmarkmiði rannsóknarinnar REACH3 var náð. Þegar aðalgreiningin var gerð (lokadagsetning gagna: 8. maí 2020) var heildarsvörunartíðni í viku 24 hærri í ruxolitinib-hópnum (49,7%) en í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (25,6%). Tölfræðilega marktækur munur var á meðferðarhópunum tveimur (lagskipt Cochrane-Mantel-Haenszel próf $p<0,0001$, tvíhliða, heildarsvörun: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Niðurstöður eru í töflu 12.

Hjá þeim sem svöruðu ekki meðferð á degi 169 ágerðist sjúkdómurinn hjá 2,4% í ruxolitinib-hópnum og hjá 12,8% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Tafla 12 Heildarsvörunartíðni á degi 169 í REACH3

	Ruxolitinib N=165		**Besta fáanlega meðferð N=164**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Heildarsvörun	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
Heildarsvörun (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-gildi (tvíhliða)	p<0,0001			
Full svörun	11 (6,7)		5 (3,0)	
Hlutasvörun	71 (43,0)		37 (22,6)	

Lykilaukaendapunkturinn, FFS, sýndi fram á tölfræðilega marktæka 63% minni áhættu af ruxolitinibi samanborið við bestu fáanlegu meðferð (áhættuhlutfall: 0,370; 95% CI: 0,268; 0,510, p<0,0001). Eftir 6 mánuði var meirihluti FFS tilvika „viðbót altækrar meðferðar eða ný altæk meðferð við langvinnri hýsilsótt“ (líkur á slíku tilviki voru 13,4% í ruxolitinib-hópnum og 48,5% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð). Niðurstöður fyrir „bakslag undirliggjandi sjúkdóms“ og dauðsfall sem er ekki vegna bakslags voru 2,46% samanborið við 2,57% hjá hópnum sem fékk ruxolitinib og 9,19% samanborið við 4,46% hjá hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Enginn munur á uppsafnaðri tíðni kom fram milli meðferðarhópanna þegar eingöngu var horft á dauðsfall sem er ekki vegna bakslags

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfið sem inniheldur ruxólitíníb hjá öllum undirhópum barna við meðferð við beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði. Hjá börnum eldri en 2 ára með hýsilsótt eru öryggi og verkun ruxolitinibs studd af vísbendingum úr 3. stigs slembuðu rannsóknunum REACH2 og REACH3 og úr opnu, stakarma 2. stigs rannsóknunum REACH4 og REACH5 (sjá upplýsingar kafla 4.2 um notkun handa börnum). Stakarmasniðið aðskilur ekki framlag ruxolitinibs í heildarverkuninni.

Bráð hýsilsótt
Í REACH4 fengu 45 börn með bráða hýsilsótt af stigi 2 til 4 meðferð með ruxolitinibi og barksterum +/- calcineurin-hemlum, til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf ruxolitinibs. Sjúklingarnir voru skráðir í 4 hópa eftir aldri (hópur 1 [≥12 ára til <18 ára, N=18], hópur 2 [≥6 ára til <12 ára, N=12], hópur 3 [≥2 ára til <6 ára, N=15] og hópur 4 [≥28 daga til <2 ára, N=0]). Skammtarnir sem voru rannsakaðir voru 10 mg tvisvar á sólarhring hjá hóp 1, 5 mg tvisvar á sólarhring hjá hóp 2 og 4 mg/m^2 tvisvar á sólarhring hjá hóp 3 og sjúklingarnir fengu meðferð í 24 vikur eða þar til meðferð var hætt. Ruxolitinib var gefið annaðhvort sem 5 mg tafla eða hylki/mixtúra, lausn fyrir börn <12 ára.

Sjúklingarnir voru skráðir í rannsóknina annaðhvort með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð með barksterum eða sem höfðu ekki áður fengið meðferð. Sjúklingarnir voru taldir svara ekki meðferð með barksterum samkvæmt viðmiðum sjúkrastofnunarinnar eða samkvæmt mati læknisins ef viðmið sjúkrastofnunarinnar lágu ekki fyrir og þeir máttu hafa fengið ekki fleiri en eina fyrri altæka meðferð við bráðri hýsilsótt til viðbótar við barkstera. Sjúklingar voru taldir hafa ekki fengið meðferð áður ef þeir höfðu ekki fengið neina fyrri altæka meðferð við bráðri hýsilsótt (nema fyrri altæka barksterameðferð með metýlprednisóloni eða jafngildu í að hámarki 72 klst., eftir að bráð hýsilsótt kom fram). Til viðbótar við ruxolitinib fengu sjúklingar meðferð með altækum barksterum og/eða calcineurin-hemlum (ciclosporin eða tacrolimus) og útvortis meðferð með barksterum var einnig leyfð samkvæmt leiðbeiningum sjúkrastofnunarinnar. Í REACH4 fengu 40 sjúklingar (88,9%) samhliðameðferð með calcineurin-hemlum. Sjúklingarnir gátu einnig hafa fengið hefðbundna stuðningsmeðferð vegna ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu m.a. sýkingarlyf og blóð-/blóðhlutagjöf. Hætta átti meðferð með ruxolitinibi ef svörun við bráðri hýsilsótt var ekki til staðar á degi 28.

Leyft var að minnka skammta ruxolitinibs smám saman eftir endurkomu á degi 56.

Drengir voru 62,2% (n=28) sjúklinga og stúlkur 37,8% (n=17). Alls voru 27 sjúklingar (60,0%) með undirliggjandi illkynja sjúkdóm, oftast hvítblæði (26 sjúklingar, 57,8%). Af þeim 45 börnum sem skráð voru í REACH4 höfðu 13 (28,9%) sjúklingar með bráða hýsilsótt ekki fengið meðferð áður og 32 (71,1%) voru með bráða hýsilsótt sem svaraði ekki meðferð með barksterum. Við upphaf rannsóknarinnar voru 64,4% sjúklinga með II. stigs, 26,7% með III. stigs og 8,9% með IV. stigs bráða hýsilsótt.

Heildarsvörunartíðni á degi 28 (aðalendapunktur verkunar) í REACH4 var 84,4% (90% CI: 72,8; 92,5) hjá öllum sjúklingum, með fulla svörun (CR) hjá 48,9% sjúklinga og hlutasvörun (PR) hjá 35,6% sjúklinga. Hvað varðar stöðu fyrir meðferð var heildarsvörunartíðni á degi 28 90,6% hjá sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð með barksterum.

Hlutfall varanlegrar heildarsvörunartíðni á degi 56 (lykilaukaendapunktur) mæld sem hlutfall sjúklinga sem náðu fullri svörun eða hlutasvörun á degi 28 og viðhéldu fullri svörun eða hlutasvörun á degi 56, var 66,7% hjá öllum sjúklingum í REACH4 og 68,8% hjá sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð með barksterum.

Langvinn hýsilsótt
Í REACH5 fengu 45 börn með í meðallagi alvarlega eða alvarlega langvinna hýsilsótt meðferð með ruxolitinibi og barksterum +/- calcineurin-hemlum, til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf meðferðar með ruxolitinibi. Sjúklingarnir voru skráðir í 4 hópa eftir aldri (hópur 1 [≥12 ára til <18 ára, N=22], hópur 2 [≥6 ára til <12 ára, N=16], hópur 3 [≥2 ára til <6 ára, N=7] og hópur 4 [≥28 daga til <2 ára, N=0]). Skammtarnir sem voru rannsakaðir voru 10 mg tvisvar á sólarhring hjá hóp 1, 5 mg tvisvar á sólarhring hjá hóp 2 og 4 mg/m^2 tvisvar á sólarhring hjá hóp 3 og sjúklingarnir fengu meðferð í 39 lotur/156 vikur eða þar til meðferð var hætt. Ruxolitinib var gefið annaðhvort sem 5 mg tafla eða mixtúra, lausn fyrir börn <12 ára.

Sjúklingarnir voru skráðir í rannsóknina annaðhvort með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð með barksterum eða sem höfðu ekki áður fengið meðferð. Sjúklingarnir voru taldir svara ekki meðferð með barksterum samkvæmt viðmiðum sjúkrastofnunarinnar eða samkvæmt mati læknisins ef viðmið sjúkrastofnunarinnar lágu ekki fyrir og máttu hafa fengið fyrri altæka meðferð við langvinnri hýsilsótt til viðbótar við barkstera. Sjúklingar voru taldir hafa ekki fengið meðferð áður ef þeir höfðu ekki fengið neina fyrri altæka meðferð við langvinnri hýsilsótt (nema fyrri altæka barksterameðferð með metýlprednisóloni eða jafngildu í að hámarki 72 klst., eftir að langvinn hýsilsótt kom fram). Til viðbótar við ruxolitinib fengu sjúklingar áfram meðferð með altækum barksterum og/eða calcineurin-hemlum (ciclosporin eða tacrolimus) og útvortis meðferð með barksterum var einnig leyfð samkvæmt leiðbeiningum sjúkrastofnunarinnar. Í REACH5 fengu 23 sjúklingar (51,1%) samhliðameðferð með calcineurin-hemlum. Sjúklingarnir gátu einnig hafa fengið hefðbundna stuðningsmeðferð vegna ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu m.a. sýkingarlyf og blóð-/blóðhlutagjöf. Hætta átti meðferð með ruxolitinibi ef svörun við langvinnri hýsilsótt var ekki til staðar á degi 169.

Leyft var að minnka skammta ruxolitinibs smám saman eftir endurkomu á degi 169.

Drengir voru 64,4% (n=29) sjúklinga og stúlkur 35,6% (n=16). Þrjátíu sjúklingar (66,7%) voru með undirliggjandi illkynja sjúkdóm fyrir ígræðsluna, oftast hvítblæði (27 sjúklingar, 60%).

Af þeim 45 börnum sem skráð voru í REACH5 höfðu 17 (37,8%) sjúklingar með langvinna hýsilsótt ekki fengið meðferð áður og 28 (62,2%) voru með langvinna hýsilsótt sem svaraði ekki meðferð með barksterum. Sjúkdómurinn var alvarlegur hjá 62,2% sjúklinga og í meðallagi alvarlegur hjá 37,8% sjúklinga. Þrjátíu og einn sjúklingur (68,9%) var með einkenni í húð, átján (40%) voru með einkenni í munni og fjórtán (31,1%) voru með einkenni í lungum.

Heildarsvörunartíðni á degi 169 (aðalendapunktur verkunar) var 40% (90% CI: 27,7; 53,3) hjá öllum börnum í REACH5 og 39,3% hjá sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð með barksterum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Ruxolitinib er efnasamband af flokki I, samkvæmt „Biopharmaceutical Classification System (BCS)“ flokkunarkerfinu, sem hefur þá eiginleika að berast auðveldlega gegnum himnur, vera mjög leysanlegt og dreifast hratt. Í klínískum rannsóknum frásogast ruxolitinib hratt eftir inntöku og hámarksplasmaþéttni (C_{max}) næst um það bil 1 klst. eftir að skammtur er tekinn inn. Samkvæmt massajafnvægisrannsókn hjá mönnum er frásog ruxolitinibs, sem ruxolitinib eða umbrotsefna sem myndast við fyrstu umferð í lifur, 95% eða meira. Meðaltal C_{max} fyrir ruxolitinib og heildarútsetning (AUC) jókst hlutfallslega við staka skammta á bilinu 5 til 200 mg. Engin klínískt mikilvæg breyting varð á lyfjahvörfum ruxolitinibs þegar það var tekið með fituríkri máltíð. Meðaltal C_{max} lækkaði í meðallagi mikið (24%) á meðan meðaltal AUC var því sem næst óbreytt (4% aukning) þegar lyfið var tekið með fituríkri máltíð.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi er um það bil 75 lítrar hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði, 67,5 lítrar hjá unglingum og fullorðnum sjúklingum með bráða hýsilsótt og 60,9 lítrar hjá unglingum og fullorðnum sjúklingum með langvinna hýsilsótt. Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi er um það bil 30 lítrar hjá börnum með bráða eða langvinna hýsilsótt og líkamsyfirborð minna en 1 m^2. Við klínískt mikilvæga þéttni ruxolitinibs er binding við plasmaprótein *in vitro* um það bil 97%, aðallega við albúmín. Rannsókn með geislamyndatöku af öllum líkamanum hjá rottum sýndi að ruxolitinib fer ekki yfir blóð-heila þröskuld.

Umbrot

Ruxolitinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (>50%) og að auki fyrir tilstilli CYP2C9. Upphaflega efnið er stærsti hlutinn í plasma hjá mönnum, samsvarandi um það bil 60% af efnum tengdum lyfinu í blóðrásinni. Tvö virk meginumbrotsefni eru til staðar í plasma og svara til 25% og 11% af AUC upphaflega efnisins. Þessi umbrotsefni hafa helming til einn fimmta af JAK-tengdri lyfjafræðilegri verkun upphaflega efnisins. Samtals leggja öll virku umbrotsefnin til 18% af heildarlyfhrifum ruxolitinibs. Við klínískt mikilvæga þéttni hamlar ruxolitinib ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 og er ekki öflugur hvati CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4, samkvæmt *in vitro* rannsóknum. *In vitro* upplýsingar benda til þess að ruxolitinib geti hamlað P-gp og BCRP.

Brotthvarf

Brotthvarf ruxolitinibs verður einkum með umbroti. Meðalhelmingunartími brotthvarfs ruxolitinibs er um það bil 3 klst. Eftir inntöku staks skammts af [^{14}C]-merktu ruxolitinibi, hjá heilbrigðum einstaklingum, varð brotthvarf fyrst og fremst vegna umbrota, þar sem 74% af geislavirkni skildist út í þvagi og 22% með hægðum. Innan við 1% af heildargeislavirkni sem skildist út var vegna óbreytts upprunalegs lyfs.

Línulegt/ólínulegt samband

Í rannsóknum á stökum og endurteknum skömmtum var sýnt fram á tengsl milli hlutfalla skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif aldurs, kyns eða kynþáttar
Samkvæmt rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum kom enginn munur sem skiptir máli fram á lyfjahvörfum ruxolitinibs, með tilliti til kyns og kynþáttar.

Lyfjahvörf hjá þýði
Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, kom ekki fram augljóst sambandi milli úthreinsunar eftir inntöku og aldurs eða kyns sjúklinga. Áætluð úthreinsun eftir inntöku var 17,7 l/klst. hjá konum og 22,1 l/klst. hjá körlum þar sem breytileiki milli einstaklinga var 39% hjá sjúklingum með beinmergstrefjun. Úthreinsun var 12,7 l/klst. hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði, þar sem breytileiki milli einstaklinga var 42% og ekkert augljóst samband var milli úthreinsunar eftir inntöku og kyns, aldurs sjúklinga eða kynþáttar, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Úthreinsun var 10,4 l/klst. hjá unglingum og fullorðnum sjúklingum með bráða hýsilsótt og 7,8 l/klst. hjá unglingum og fullorðnum sjúklingum með langvinna hýsilsótt með 49% einstaklingsbundinn breytileika. Hjá börnum með bráða eða langvinna hýsilsótt og líkamsyfirborð minna en 1 m^2 var úthreinsun á bilinu 6,5 til 7 l/klst. Engin greinileg tengsl voru milli úthreinsunar eftir inntöku og kyns, aldurs eða kynþáttar samkvæmt mati á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hýsilsótt. Við skammtinn 10 mg tvisvar á sólarhring var útsetning aukin hjá sjúklingum með hýsilsótt með lítið líkamsyfirborð. Hjá einstaklingum með líkamsyfirborð 1 m^2, 1,25 m^2 og 1,5 m^2 var áætluð meðalútsetning (AUC) 31%, 22% og 12% hærri en hjá dæmigerðum fullorðnum einstaklingi (1,79 m^2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á lyfjahvörf ruxolitinibs hjá börnum <18 ára með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði.

Eins og hjá fullorðnum sjúklingum með hýsilsótt frásogaðist ruxolitinib hratt eftir inntöku hjá börnum með hýsilsótt. Skömmtun með 5 mg tvisvar á sólarhring hjá börnum á aldrinum 6 til 11 ára veitti sambærilega útsetningu og skammturinn 10 mg tvisvar á sólarhring hjá unglingum og fullorðnum með bráða eða langvinna hýsilsótt, sem staðfestir aðferð sem notuð var til að ná sambærilegri útsetningu með framreikningi. Hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára með bráða eða langvinna hýsilsótt er, með sömu aðferð, lagður til skammturinn 8 mg/m^2 tvisvar á sólarhring.

Ekki hefur verið lagt mat á ruxolitinib hjá börnum yngri en 2 ára með bráða eða langvinna hýsilsótt. Því hafa líkön sem taka tillit til aldurstengdra þátta hjá yngri sjúklingum verið notuð til að áætla útsetningu hjá þessum sjúklingum, byggt á niðurstöðum frá fullorðnum sjúklingum.

Samkvæmt samantekinni þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá börnum með bráða eða langvinna hýsilsótt, minnkar úthreinsun ruxolitinibs með minnkandi líkamsyfirborði. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum líkamsyfirborðs höfðu aðrir lýðfræðilegir þættir eins og aldur, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ruxolitinibi.

Skert nýrnastarfsemi
Nýrnastarfsemi var ákvörðuð með því að nota bæði MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) og kreatínín í þvagi. Eftir stakan 25 mg skammt af ruxolitinibi var útsetning fyrir ruxolitinibi svipuð hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi á misháu stigi og hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Hins vegar var tilhneiging til hækkunar AUC gilda fyrir umbrotsefni ruxolitinibs í plasma eftir því sem skerðing á nýrnastarfseminni var meiri, og hækkunin var marktækt mest hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er þekkt hvort aukin útsetning fyrir umbrotsefnum hefur áhrif á öryggi. Ráðlagt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2). Með því að gefa skammta einungis þá daga sem skilun fer fram, dregur úr útsetningu fyrir umbrotsefnum en einnig lyfhrifum, sérstaklega dagana milli skilunarmeðferða.

Skert lifrarstarfsemi
Eftir stakan 25 mg skammt af ruxolitinibi hjá sjúklingum með skerðingu á lifrarstarfsemi á misháu stigi hækkaði meðaltal AUC fyrir ruxolitinib hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi mikið og verulega skerta lifrarstarfsemi um 87%, 28% og 65%, tilgreint í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Ekkert augljóst samband var milli AUC og skerðingarstigs lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh mælikvarða. Endanlegur helmingunartími brotthvarfs lengdist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, samanborið við heilbrigða einstaklinga (4,1 til 5,0 klst. samanborið við

2,8 klst.). Ráðlagt er að minnka skammta um u.þ.b. 50% hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði sem eru með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með hýsilsótt með skerta lifrarstarfsemi sem tengist ekki hýsilsótt á að minnka upphafsskammt ruxolitinibs um 50%.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Lagt hefur verið mat á ruxolitinib í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum. Marklíffæri sem tengjast lyfjafræðilegri verkun ruxolitinibs í rannsóknum á endurteknum skömmtum voru beinmergur, blóð í útlægum æðum (peripheral blood) og eitilvefur. Sýkingar sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu komu fram hjá hundum. Óhagstæð lækkun á blóðþrýstingi samfara aukinni hjartsláttartíðni kom fram í rannsókn með fjarmælingum (telemetry study) hjá hundum og óhagstæð lækkun á mínúturúmmáli kom fram í öndunarrannsókn hjá rottum. Mörk (samkvæmt óbundnu C_{max}) þéttni sem hefur engin óæskileg áhrif (non-adverse level) í rannsóknum hjá hundum voru 15,7 falt hærri og 10,4 falt hærri hjá rottum en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum sem er 25 mg tvisvar á sólarhring. Engin áhrif komu fram í mati á lyfjafræðilegum áhrifum ruxolitinibs á taugakerfið.

Í rannsóknum hjá ungum rottum hafði gjöf ruxolitinibs áhrif á vöxt og beinmagn. Minnkaður beinvöxtur kom fram við skammta ≥5 mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 7. degi eftir fæðingu (sambærilegt við nýfætt barn) og við ≥15 mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 14. eða 21. degi eftir fæðingu (sambærilegt við ungbarn, 1-3 ára). Beinbrot og snemmkomin dauði hjá rottum kom fram við skammta ≥30 mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 7. degi eftir fæðingu. Samkvæmt óbundnu AUC var útsetning við mörk um engin skaðleg áhrif (NOAEL) hjá ungum rottum sem fengu meðferð strax á 7. degi eftir fæðingu 0,3 föld útsetning hjá fullorðnum sjúklingum við 25 mg tvisvar á sólarhring, en minnkaður beinvöxtur og beinbrot komu fram við útsetningu sem var 1,5 föld og 13 föld útsetning hjá fullorðnum sjúklingum við 25 mg tvisvar á sólarhring, tilgreint í sömu röð. Áhrifin voru yfirleitt alvarlegri eftir því sem gjöf hófst fyrr eftir fæðingu. Fyrir utan beinþroska voru áhrif ruxolitinibs hjá ungum rottum svipuð og hjá fullorðnum rottum. Ungar rottur eru næmari fyrir eiturverkunum af völdum ruxolitinibs en fullorðnar rottur.

Ruxolitinib dró úr fósturþyngd og jók tíðni fósturvísamissis eftir hreiðrun (post-implantation) í dýrarannsóknum. Engin merki voru um vansköpunarvaldandi áhrif á fósturstigi hjá rottum og kanínum. Hins vegar var útsetningarhlutfall samanborið við stærsta klíníska skammt lítið og niðurstöðurnar hafa því takmarkað gildi hjá mönnum. Engin áhrif á frjósemi komu fram. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu kom fram lítilleg lenging á meðgöngutíma, færri bólfestustaðir og færri afkvæmi fæddust. Hjá afkvæmunum sást minnkuð meðalupphafsþyngd og skammtíma minnkun meðaltalsþyngdaraukningar. Hjá mjólkandi rottum skildust ruxolitinib og/eða umbrotsefni þess út í mjólk í þéttni sem var 13 falt hærri en þéttni í plasma hjá móðurinni. Ruxolitinib olli hvorki stökkbreytingum né litningabrenglun. Ruxolitinib var ekki krabbameinsvaldandi í Tg.rasH2 erfðabreyttum músalíkönum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykurseinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Povidon K-30
Natríumsterkju glýkólat
Hýdroxýprópýlsellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE/PVC–álþynnur eða rifgataðar stakskammtaþynnur.
- Pakkningastærðir með 14, 20, 56 eða 196 töflum eða fjölpakkningar með 168 töflum (3 pakkningar með 56 töflum) í þynnum.
- Pakkningastærðir með 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eða 196 × 1 töflum eða fjölpakkningar með 168 × 1 töflum (3 pakkningar með 56 × 1 töflu) í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir og gerðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
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 töflur
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 töflur
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 töflur
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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
20 töflur
56 töflur
196 töflur
14 × 1 tafla
20 × 1 tafla
56 × 1 tafla
196 × 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpakkning: 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur
Fjölpakkning: 168 × 1 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56 × 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.
56 × 1 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/007 56 töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su





UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
20 töflur
56 töflur
196 töflur
14 × 1 tafla
20 × 1 tafla
56 × 1 tafla
196 × 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpakkning: 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur
Fjölpakkning: 168 × 1 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56 × 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.
56 × 1 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/017 56 töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su





UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
20 töflur
56 töflur
196 töflur
14 × 1 tafla
20 × 1 tafla
56 × 1 tafla
196 × 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpakkning: 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur
Fjölpakkning: 168 × 1 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56 × 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.
56 × 1 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/027 56 töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su





UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
20 töflur
56 töflur
196 töflur
14 × 1 tafla
20 × 1 tafla
56 × 1 tafla
196 × 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpakkning: 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur
Fjölpakkning: 168 × 1 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56 × 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem hemifúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.
56 × 1 töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2076/037 56 töflur (fjölpakkning)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su





B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur
Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur
Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur
Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur
ruxolitinib (ruxolitinib)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Upplýsingarnar í fylgiseðlinum eru ætlaðar þér eða barninu þótt eingöngu sé minnst á þig í fylgiseðlinum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Ruxolitinib Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ruxolitinib Zentiva
3. Hvernig nota á Ruxolitinib Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ruxolitinib Zentiva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ruxolitinib Zentiva og við hverju það er notað

Ruxolitinib Zentiva inniheldur virka efnið ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miltisstækkun eða einkenni sem tengjast beinmergstrefjun, sem er mjög sjaldgæft krabbamein í blóði.

Ruxolitinib Zentiva er einnig notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki hydroxyurea.

Ruxolitinib Zentiva er einnig notað til meðferðar:
- hjá börnum 28 daga og eldri og fullorðnum með bráða hýsilsótt.
- hjá börnum 6 mánaða og eldri og fullorðnum með langvinna hýsilsótt.

Til eru tvær gerðir hýsilsóttar: Hýsilsótt sem kemur snemma fram og kallast bráð hýsilsótt og kemur yfirleitt fram fljótt eftir ígræðslu og getur haft áhrif á húð, lifur og meltingarveg, og gerð sem kallast langvinn hýsilsótt sem kemur seinna fram, yfirleitt vikum eða mánuðum eftir ígræðslu. Langvinn hýsilsótt getur haft áhrif á næstum öll líffæri.

Hvernig Ruxolitinib Zentiva verkar
Miltisstækkun er eitt af einkennum beinmergstrefjunar. Beinmergstrefjun er sjúkdómur í beinmerg þar sem örvefur kemur í staðinn fyrir merginn. Óeðlilegi mergurinn getur ekki lengur myndað nóg af eðlilegum blóðkornum og það veldur því að miltað stækkar töluvert. Með því að hindra verkun ákveðinna ensíma (kallast Janus tengdir kínasar), getur Ruxolitinib Zentiva minnkað miltað hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og dregið úr einkennum svo sem hita, nætursvita, beinverkjum og þyngdartapi hjá sjúklingum með beinmergstrefjun. Ruxolitinib Zentiva getur hjálpað til við að minnka hættu á alvarlegum fylgikvillum í blóði eða æðum.

Frumkomið rauðkornablæði er sjúkdómur í beinmerg, þar sem of mikið af rauðum blóðkornum myndast í beinmergnum. Blóðið verður þykkara vegna fjölgunar rauðu blóðkornanna. Ruxolitinib Zentiva getur dregið úr einkennunum, minnkað miltað og dregið úr magni rauðu blóðkornanna sem myndast hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði með því að hindra sértækt ensím sem kallast Janus tengdir kínasar (JAK1 og JAK2) og þar með hugsanlega dregið úr hættu á alvarlegum fylgikvillum í blóði eða æðum.

Hýsilsótt er fylgikvilli sem kemur fram eftir ígræðslu þegar ákveðnar frumur (T frumur) í gjafagræðlingnum (t.d. beinmerg) þekkja ekki hýsilfrumurnar/líffærin og ráðast á frumurnar/líffærin. Með því að hindra sértækt ensím sem kallast Janus tengdir kínasar (JAK1 og JAK2) dregur Ruxolitinib Zentiva úr einkennum bráðrar og langvinnrar hýsilsóttar sem leiðir til bætts ástands og eykur lífslíkur ígræddu frumnanna.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Ruxolitinib Zentiva verkar eða af hverju þér var ávísað þessu lyfi skaltu spyrja lækninn.

2. Áður en byrjað er að nota Ruxolitinib Zentiva

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið aðrar en þær almennu upplýsingar sem eru í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Ruxolitinib Zentiva
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ruxolitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti (sjá kafla 2 „Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir“).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Ruxolitinib Zentiva er notað ef:
- þú ert með sýkingu. Nauðsynlegt getur verið að meðhöndla sýkinguna áður en meðferð með Ruxolitinib Zentiva hefst.
- þú hefur einhvern tímann fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur verið með berkla. Verið getur að læknirinn framkvæmi prófanir til að sjá hvort þú ert með berkla eða einhverja aðra sýkingu.
- þú hefur verið með lifrarbólgu B.
- þú ert með nýrnasjúkdóm eða þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóm því læknirinn gæti þurft að ávísa annarri stærð af Ruxolitinib Zentiva skammti.
- þú hefur verið með krabbamein, sérstaklega húðkrabbamein.
- þú ert með eða hefur verið með hjartasjúkdóm.
- þú ert 65 ára eða eldri. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri geta verið í aukinni hættu á að fá hjartasjúkdóma, meðal annars hjartaáfall og sumar tegundir krabbameins.
- þú reykir eða hefur reykt.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi meðan á meðferð með Ruxolitinib Zentiva stendur ef:
- þú færð hita, kuldahroll eða önnur einkenni sýkingar.
- þú færð langvarandi hósta með blóðlituðum uppgangi, hita, nætursvita og þyngdartapi (þetta geta verið einkenni berkla).
- þú hefur einhver eftirfarandi einkenna eða ef einhver nákominn þér tekur eftir því að þú hefur einhver þessara einkenna: Ringlun eða erfiðleika með hugsun, truflanir á jafnvægi eða erfiðleika með gang, klaufsku, erfiðleika með tal, minnkaðan styrk eða máttleysi í annarri hlið líkamans, þokusýn og/eða sjónmissi. Þetta geta verið einkenni alvarlegrar sýkingar í heila og læknirinn getur lagt til frekari rannsóknir og eftirfylgni.
- þú færð sársaukafull útbrot í húð ásamt blöðrum (þetta eru einkenni ristils).
- þú ert með breytingar í húð. Þetta getur þurft að skoða nánar því greint hefur verið frá ákveðnum tegundum húðkrabbameins (ekki sortuæxlum).

- þú færð skyndilega mæði eða öndunarerfiðleika, verk fyrir brjósti eða verk í efri hluta baks, þrota í fótlegg eða handlegg, verk eða eymsli í fótlegg, eða roða eða breytingar á húðlit á fótlegg eða handlegg, því þetta geta verið einkenni blóðtappa í bláæðum.

Börn og unglingar
Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára með beinmergstrefjun eða frumkomið rauðkornablæði því notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshóp.

Ruxolitinib má nota hjá sjúklingum 28 daga gömlum og eldri við meðferð á hýsilsótt. Sjúklingar sem geta ekki gleypt töflurnar heilar skulu nota annað lyfjaform sem hentar aldri þeirra. Önnur lyf sem innihalda ruxólitíníb kunna að vera fáanleg sem mixtúra.

Notkun annarra lyfja samhliða Ruxolitinib Zentiva
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Meðan á meðferð með Ruxolitinib Zentiva stendur skaltu aldrei byrja að nota nýtt lyf án þess að ráðfæra þig fyrst við lækninn sem ávísaði Ruxolitinib Zentiva. Þetta á við um lyfseðilsskyld lyf, lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf eða óhefðbundin lyf.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir vita ef þú notar lyf sem innihalda eitthvert eftirtalinna virkra efna, því læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Ruxolitinib Zentiva sem þú tekur:
- Sum lyf sem notuð eru við sýkingum:
    - lyf sem notuð eru við sveppasýkingum (svo sem ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol og voriconazol).
    - sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum (svo sem clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, eða erythromycin).
    - lyf við veirusýkingum, þar með talið HIV sýkingu/alnæmi (svo sem amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).
    - lyf við lifrarbólgu C (boceprevir, telaprevir).
- Lyf við þunglyndi (nefazodon).
- Lyf við háum blóðþrýstingi (háþrýstingi) og herpingi, þyngslum eða verk fyrir brjósti (langvinnri hjartaöng) (mibefradil eða diltiazem).
- Lyf við brjóstsviða (cimetidin).
- Lyf við hjartasjúkdómi (avasimib).
- Lyf sem notuð eru við flogum eða krampaköstum (fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital og önnur flogaveikilyf).
- Lyf við berklum (rifabutin eða rifampicin).
- Náttúrulyf við þunglyndi (jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John’s wort, *Hypericum perforatum*)).

Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú ert óviss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig.

Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir
Meðganga
- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
- Ekki má nota Ruxolitinib Zentiva á meðgöngu (sjá kafla 2 „Ekki má nota Ruxolitinib Zentiva“).

Brjóstagjöf
- Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ruxolitinib Zentiva stendur (sjá kafla 2 „Ekki má nota Ruxolitinib Zentiva“). Leitið ráða hjá lækninum.

Getnaðarvarnir
- Notkun Ruxolitinib Zentiva er ekki ráðlögð hjá konum sem geta orðið þungaðar og sem nota ekki getnaðarvarnir. Ráðfærðu þig við lækninn um hvernig nota eigi viðeigandi getnaðarvarnir til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Ruxolitinib Zentiva stendur.
- Hafðu samband við lækninn ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Ruxolitinib Zentiva stendur.

Akstur og notkun véla
Ef þig sundlar eftir notkun Ruxolitinib Zentiva máttu ekki aka eða nota vélar.

Ruxolitinib Zentiva inniheldur laktósa og natríum
Ruxolitinib Zentiva inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ruxolitinib Zentiva

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Áður en meðferð með Ruxolitinib Zentiva hefst og meðan á meðferðinni stendur mun læknirinn láta framkvæma blóðrannsóknir til að finna skammtinn sem hentar þér, til að fylgjast með hvernig þú svarar meðferðinni og hvort Ruxolitinib Zentiva hafi óæskileg áhrif. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum eða stöðva meðferðina. Læknirinn mun athuga vandlega hvort þú sért með einhver einkenni sýkingar áður en meðferð er hafin og meðan á meðferðinni með Ruxolitinib Zentiva stendur.

Beinmergstrefjun
- Fullorðnir: Ráðlagður upphafsskammtur er 5 til 20 mg tvisvar á sólarhring. Hámarksskammtur er 25 mg tvisvar á sólarhring.

Frumkomið rauðkornablæði
- Fullorðnir: Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg tvisvar á sólarhring. Hámarksskammtur er 25 mg tvisvar á sólarhring.

Bráð og langvinn hýsilsótt
- Börn 6 ára til yngri en 12 ára: Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg tvisvar á sólarhring.
- Börn 12 ára og eldri og fullorðnir: Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg tvisvar á sólarhring.

Önnur lyf sem innihalda ruxólitíníb kunna að vera fáanleg sem mixtúra fyrir börn yngri en 6 ára og sjúklinga sem eiga erfitt með að gleypa töfluna heila.

Þú átt að taka Ruxolitinib Zentiva á hverjum degi, á sama tíma dagsins, annaðhvort með mat eða ekki með mat.

Læknirinn mun alltaf segja þér nákvæmlega hversu margar Ruxolitinib Zentiva töflur þú átt að taka.

Þú átt að halda áfram að taka Ruxolitinib Zentiva eins lengi og læknirinn segir til um.

Ef notaður er stærri skammtur af Ruxolitinib Zentiva en mælt er fyrir um
Ef þú tekur fyrir slysni stærri skammt af Ruxolitinib Zentiva en læknirinn ávísaði skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Ruxolitinib Zentiva
Ef þú gleymir að taka Ruxolitinib Zentiva skaltu einfaldlega taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir Ruxolitinib Zentiva eru vægar eða í meðallagi slæmar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra daga eða nokkurra vikna meðferð.

Beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar áður en þú tekur næsta áætlaða skammt ef þú færð einhverja eftirfarandi alvarlega aukaverkun:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- sérhver merki um blæðingu í maga eða þörmum, svo sem svartar eða blóðlitaðar hægðir, eða blóðug uppköst
- óvænt marblettamyndun og/eða blæðing, óvenjuleg þreyta, mæði við áreynslu eða í hvíld, óvenjulega föl húð eða tíðar sýkingar - hugsanleg einkenni blóðsjúkdóma
- sársaukafull útbrot með blöðrum - hugsanleg einkenni ristils (*herpes zoster*)
- hiti, kuldahrollur eða önnur einkenni sýkinga
- fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*), fá hvít blóðkorn (*daufkyrningafæð*) eða fáar blóðflögur (*blóðflagnafæð*)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- sérhver merki um blæðingu í heila, svo sem skyndileg breyting á meðvitund, þrálátur höfuðverkur, dofi, náladofi, mátleysi eða lömun

Aðrar aukaverkanir
Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þú færð þessar aukaverkanir skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- mikið magn kólesteróls eða fitu í blóði (*þríglýseríðahækkun í blóði*)
- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi
- sundl
- höfuðverkur
- þvagfærasýking
- þyngdaraukning
- hiti, hósti, erfiðleikar eða verkir við öndun, más, brjóstverkur við öndun - hugsanleg einkenni lungnabólgu
- hár blóðþrýstingur (*háþrýstingur*), sem getur einnig verið örsök sundls og höfuðverks
- hægðatregða
- hátt gildi lípasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- fækkun allra þriggja tegunda blóðfrumna: rauðra blóðfrumna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna (*blóðfrumnafæð*)
- mikill vindgangur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- berklar
- endurkoma lifrarbólgu B sýkingar (sem getur valdið gulnun húðar og augna, dökkbrúnleitu þvagi, verk hægra megin í kvið, hita og ógleði eða uppköstum)

Hýsilsótt

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar áður en þú tekur næsta áætlaða skammt ef þú færð einhverja eftirfarandi alvarlega aukaverkun:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- einkenni sýkingar með hita, ásamt:
  - vöðvaverk, húðroða og/eða öndunarerfiðleikum (*stórfrumuveirusýking*)
  - verk við þvaglát (þvagfærasýking)
  - hröðum hjartslætti, rugli og hraðri öndun (sýklasótt, sem er ástand sem tengist sýkingu og útbreiddri bólgu)
- tíðar sýkingar, hiti, hrollur, særindi í hálsi eða sár í munni
- fyrirvaralausar blæðingar eða mar - hugsanleg einkenni blóðflagnafæðar vegna fækkunar blóðflagna

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur
- óeðlilegar niðurstöður blóðprófa, þ.m.t.:
  - hátt gildi lípasa og/eða amýlasa
  - hátt gildi kólesteróls
  - óeðlileg lifrarstarfsemi
  - aukið magn vöðvaensíms (aukinn kreatínkínasi í blóði)
  - aukið magn kreatíníns, ensím sem getur gefið til kynna að nýrun starfi ekki nógu vel
  - fækkun allra þriggja tegunda blóðkorna: rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna (*blóðfrumnafæð*)
- ógleði
- þreyta, máttstol, fölvi - hugsanleg einkenni blóðleysis vegna fækkunar rauðra blóðkorna

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- hiti, vöðvaverkur, verkur eða erfiðleikar við þvaglát, þokusýn, hósti, kvef eða öndunarerfiðleikar - hugsanleg einkenni BK veirusýkingar
- þyngdaraukning
- hægðatregða

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ruxolitinib Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir „EXP“.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ruxolitinib Zentiva inniheldur
- Virka innihaldsefnið í Ruxolitinib Zentiva er ruxolitinib.
- Hver 5 mg Ruxolitinib Zentiva tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi.
- Hver 10 mg Ruxolitinib Zentiva tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi.
- Hver 15 mg Ruxolitinib Zentiva tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi.
- Hver 20 mg Ruxolitinib Zentiva tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru: mjólkursykurseinhýdrat, örkristallaður sellulósi, povidon K-30, natríumsterkju glýkólat, hýdroxýprópýlsellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Ruxolitinib Zentiva og pakkningastærðir
Ruxolitinib Zentiva 5 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar töflur með „5“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 7,5 mm í þvermál.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar töflur með „10“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 9,3 mm í þvermál.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, aflangar töflur með „15“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 7 mm á breidd og 15,2 mm á lengd.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, aflangar töflur með „20“ inngrafið á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, um það bil 7,4 mm á breidd og 16,5 mm á lengd.

Ruxolitinib Zentiva töflur eru fáanlegar í PVC/PCTFE/PVC-ál þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum.
- Pakkningastærðir sem innihalda 14, 20, 56 eða 196 töflur eða fjölpakkningar sem samanstanda af 3 öskjum, sem hver inniheldur 56 töflur í þynnupakkningum.
- Pakkningastærðir sem innihalda 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eða 196 × 1 töflur eða fjölpakkningar sem innihalda 168 × 1 (3 pakkningar með 56 × 1 töflu) í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar hér á landi.

Markaðsleyfishafi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu