I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (hemifumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 67,87 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (hemifumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 135,74 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (hemifumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 203,62 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (hemifumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 271,49 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
Baltos ar beveik baltos spalvos, apvalios 7,5 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „5“, o kita pusė lygi.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
Baltos ar beveik baltos spalvos, apvalios 9,3 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „10“, o kita pusė lygi.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
Baltos ar beveik baltos spalvos, pailgos, maždaug 7 mm pločio ir 15,2 mm ilgio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „15“, o kita pusė lygi.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės
Baltos ar beveik baltos spalvos, pailgos, maždaug 7,4 mm pločio ir 16,5 mm ilgio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „20“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mielofibrozė (MF)

Ruxolitinib Zentiva skirtas gydyti ligos sukeltai splenomegalijai ir kitiems simptomams suaugusiesiems, kuriems nustatyta pirminė mielofibrozė (dar vadinama lėtine idiopatine mielofibroze), mielofibrozė sergant tikrąja policitemija arba mielofibrozė sergant pirmine trombocitemija.

Tikroji policitemija (TP)

Ruxolitinib Zentiva skirtas gydyti tikrąja policitemija sergančius suaugusius pacientus, kuriems pasireiškia atsparumas hidroksikarbamidui ar kurie netoleruoja šio vaistinio preparato.

Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL)

Ūminė TpŠL
Ruxolitinib Zentiva skirtas suaugusių pacientų ir nuo 28 dienų bei vyresnių vaikų, kuriems nustatyta ūminė transplantato prieš šeimininką liga ir kuriems atsakas į kortikosteroidus ar kitą sisteminį gydymą yra nepakankamas, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinė TpŠL
Ruxolitinib Zentiva skirtas suaugusių pacientų ir nuo 6 mėnesių bei vyresnių vaikų, kuriems nustatyta lėtinė transplantato prieš šeimininką liga ir kuriems atsakas į kortikosteroidus ar kitą sisteminį gydymą yra nepakankamas, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Ruxolitinib Zentiva turi pradėti tik gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Prieš pradedant gydymą Ruxolitinib Zentiva reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę.

Bendrąjį kraujo tyrimą atlikti ir baltųjų kraujo ląstelių formulę nustatyti reikėtų reguliariai kas 2-4 savaites, kol nusistovės Ruxolitinib Zentiva dozė, ir vėliau pagal klinikinį poreikį (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Pradinė dozė
Mielofibrozė (MF)
Rekomenduojama pradinė Ruxolitinib Zentiva dozė MF sergantiems pacientams yra nustatoma pagal trombocitų skaičių (žr.1 lentelę).

1 lentelė Pradinės mielofibrozės gydymo dozės

Trombocitų skaičius	**Pradinė dozė**
Daugiau nei 200 000/mm^3	Po 20 mg du kartus per parą
Nuo 100 000 iki 200 000/mm^3	Po 15 mg du kartus per parą
Nuo 75 000 iki < 100 000/mm^3	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 50 000 iki < 75 000/mm^3	Po 5 mg du kartus per parą

Tikroji policitemija (TP)
Rekomenduojama pradinė Ruxolitinib Zentiva dozė TP sergantiems pacientams yra po 10 mg du kartus per parą.

Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL)
Rekomenduojama pradinė Ruxolitinib Zentiva dozė ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems pacientams priklauso nuo jų amžiaus (žr. 2 ir 3 lenteles).

2 lentelė Pradinės dozės ūminės transplantato prieš šeimininką ligos gydymui

Amžiaus grupė	**Pradinė dozė**
12 metų ir vyresni	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų	Po 5 mg du kartus per parą
Nuo 28 dienų iki mažiau kaip 6 metų	Po 8 mg/m^2 du kartus per parą

3 lentelė Pradinės dozės lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos gydymui

Amžiaus grupė	**Pradinė dozė**
12 metų ir vyresni	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų	Po 5 mg du kartus per parą
Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 6 metų	Po 8 mg/m^2 du kartus per parą

Šias pradines dozes TpŠL gydyti galima skirti pacientams, kurie gali nuryti nepadalintas tabletes.

Ruxolitinib Zentiva tabletės netinka pacientams, kurie negali nuryti nepadalintų tablečių, ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų. Pacientams, kurie negali nuryti nepadalintų tablečių, gali būti siūlomos kitos rinkoje esančių vaistinių preparatų farmacinės formos. Pradinės dozės nurodymus rasite atitinkamos farmacinės formos informaciniame lapelyje.

Ruxolitinib Zentiva galima vartoti kartu su kortikosteroidais ir (arba) kalcineurino inhibitoriais (KNI).

Dozės koregavimas
Vaistinio preparato dozę galima koreguoti atsižvelgiant į veiksmingumo ir saugumo duomenis.

Mielofibrozė ir tikroji policitemija
Jei manoma, kad veiksmingumas yra nepakankamas ir yra tinkami kraujo rodikliai, dozė gali būti didinama daugiausiai po 5 mg du kartus per parą, iki didžiausios po 25 mg du kartus per parą dozės.

Pradinės dozės negalima didinti per pirmąsias keturias gydymo savaites, o vėliau ne dažniau nei kas 2 savaites.

Vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti tuomet, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip 50 000/mm^3 arba absoliutus neutrofilų skaičius - mažesnis kaip 500/mm^3. TP sergantiems pacientams gydymą taip pat reikia laikinai nutraukti, kai hemoglobino koncentracija tampa mažesnė kaip 8 g/dl. Kraujo rodikliams tapus didesniais nei šios reikšmės, vaistinio preparato vartojimą galima atnaujinti ir skirti po 5 mg du kartus per parą bei laipsniškai didinti dozę atidžiai stebint bendrojo kraujo tyrimo (įskaitant baltųjų kraujo ląstelių formulę) rodiklius.

Jeigu gydymo metu trombocitų skaičius mažėja, reikia apsvarstyti vaistinio preparato dozės mažinimo klausimą (žr. 4 lentelę), siekiant išvengti vaistinio preparato vartojimo nutraukimo dėl trombocitopenijos.

4 lentelė Gydymo dozės MF sergantiems pacientams esant trombocitopenijai

	Dozė mažėjant trombocitų skaičiui				
	25 mg du kartus per parą	20 mg du kartus per parą	15 mg du kartus per parą	10 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą

Trombocitų skaičius	**Nauja dozė**				
Nuo 100 000 iki < 125 000/mm^3	20 mg du kartus per parą	15 mg du kartus per parą	Nekeisti	Nekeisti	Nekeisti
Nuo 75 000 iki < 100 000/mm^3	10 mg du kartus per parą	10 mg du kartus per parą	10 mg du kartus per parą	Nekeisti	Nekeisti
Nuo 50 000 iki < 75 000/mm^3	5 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą	Nekeisti
Mažiau nei 50 000/mm^3	Laikinai neskirti	Laikinai neskirti	Laikinai neskirti	Laikinai neskirti	Laikinai neskirti

TP sergantiems pacientams vaistinio preparato dozės mažinimo klausimą taip pat reikia apsvarstyti, jeigu hemoglobino koncentracija tampa mažesnė kaip 12 g/dl, o tai padaryti rekomenduojama tuomet, kai hemoglobino koncentracija tampa mažesnė kaip 10 g/dl.

Transplantato prieš šeimininką liga
TpŠL sergantiems pacientams, kuriems nustatoma trombocitopenija, neutropenija arba padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija po to, kai buvo skirtas įprastinis palaikomasis gydymas, įskaitant augimo faktorius, vaistinius preparatus infekcijai gydyti ir transfuzijas, gali reikėti mažinti vaistinio preparato dozę ar laikinai nutraukti gydymą. Dozę rekomenduojama sumažinti vienu intervalu (nuo po 10 mg du kartus per parą iki po 5 mg du kartus per parą arba nuo po 5 mg du kartus per parą iki 5 mg vieną kartą per parą). Pacientams, kurie netoleruoja 5 mg vieną kartą per parą Ruxolitinib Zentiva dozės, gydymą reikia laikinai nutraukti. Išsamios dozavimo rekomendacijos nurodytos 5 lentelėje.

5 lentelė Gydymo ruksolitinibu dozės TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra trombocitopenija, neutropenija ar padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija

Laboratorinis rodmuo	**Dozavimo rekomendacija**
Trombocitų skaičius < 20 000/mm^3	Sumažinti Ruxolitinib Zentiva dozę vienu dozės intervalu. Jeigu trombocitų skaičius per septynias dienas tampa ≥ 20 000/mm^3, dozę galima padidinti iki ankstesniosios dozės, kitu atveju – toliau skirti mažesnę dozę.
Trombocitų skaičius < 15 000/mm^3	Laikinai neskirti Ruxolitinib Zentiva, kol trombocitų skaičius taps ≥ 20 000/mm^3, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
Absoliutusis neutrofilų skaičius (ANK) nuo ≥ 500/mm^3 iki < 750/mm^3	Sumažinti Ruxolitinib Zentiva dozę vienu dozės intervalu. Atnaujinti pradinės dozės skyrimą, jeigu ANK yra > 1 000/mm^3.
Absoliutusis neutrofilų skaičius < 500/mm^3	Laikinai neskirti Ruxolitinib Zentiva, kol ANK taps > 500/mm^3, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu. Jeigu ANK tampa > 1 000/mm^3, galima atnaujinti pradinės dozės skyrimą.

Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija nesukelta TpŠL (ne kepenų TpŠL)	Nuo > 3,0 iki 5,0 kartų viršija viršutinę normos ribą (VNR): Tęsti Ruxolitinib Zentiva skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu, kol tampa ≤ 3,0 × VNR.
	Nuo > 5,0 iki 10,0 × VNR: laikinai neskirti Ruxolitinib Zentiva iki 14 dienų, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa ≤ 3,0 × VNR. Jeigu bendrojo bilirubino koncentracija yra ≤ 3,0 × VNR, galima atnaujinti tokios pat dozės skyrimą. Jeigu po 14 dienų bendrojo bilirubino koncentracija nėra ≤ 3,0 × VNR, atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
	> 10,0 × VNR: laikinai neskirti Ruxolitinib Zentiva, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa ≤ 3,0 × VNR, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija sukelta TpŠL (kepenų TpŠL)	> 3,0 × VNR: tęsti Ruxolitinib Zentiva skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa ≤ 3,0 × VNR.

Dozės koregavimas kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių arba CYP2C9/3A4 inhibitorių
Tais atvejais, kai ruksolitinibo skiriama kartu su stipriais CYP3A4 izofermento inhibitoriais arba tiek CYP2C9, tiek ir CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., flukonazolu), ruksolitinibo dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Reikėtų vengti vartoti ruksolitinibo kartu su didesnėmis kaip 200 mg flukonazolo dozėmis per parą.

Ypatingos populiacijos
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės specifiškai koreguoti nereikia.

MF, TP ir TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.) rekomenduojamą pradinę pagal trombocitų skaičių nustatytą vaistinio preparato dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą. Ruksolitinibo vartojimo metu pacientų būklę reikia atidžiai stebėti vertinant vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą (žr. 4.4 skyrių).

Yra nedaug duomenų, kad būtų galima nustatyti geriausią vaistinio preparato dozavimo pasirinkimą pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir kuriems atliekamos hemodializės procedūros. Turimų vaistinio preparato vartojimo šioje populiacijoje duomenų farmakokinetikos ir farmakodinamikos modeliavimas rodo, kad pradinė dozė MF sergantiems pacientams, kurie sega GSIL ir kuriems atliekamos hemodializės, yra vieną kartą skiriama 15-20 mg dozė arba kas 12 valandų skiriamos dvi dozės po 10 mg, šias dozes reikia skirti po dializės procedūros ir tik hemodializių atlikimo dienomis. Vienkartinę 15 mg dozę rekomenduojama skirti, kai MF sergantiems pacientams trombocitų skaičius yra tarp 100 000/mm^3 ir 200 000/mm^3. Vienkartinę 20 mg dozę arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozes po 10 mg rekomenduojama skirti, kai trombocitų skaičius yra > 200 000/mm^3. Kitas dozes (vartojamas vieną kartą arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozes po 10 mg) reikia skirti tik hemodializės atlikimo dienomis po kiekvienos dializės procedūros.

Rekomenduojama pradinė dozė TP sergantiems pacientams, kurie sega GSIL ir kuriems atliekamos hemodializės, yra vieną kartą skiriama 10 mg dozė arba kas 12 valandų skiriamos dvi dozės po 5 mg, šias dozes reikia skirti po dializės procedūros ir tik hemodializių atlikimo dienomis. Šios dozavimo rekomendacijos pagrįstos duomenų modeliavimu, ir pacientams, kurie serga GSIL, vaistinio preparato dozę koreguoti reikia tik atidžiai stebint vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą kiekvienam pacientui atskirai. Duomenų, apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems atliekamos peritoninės dializės ar nepertraukiama venoveninė hemofiltracija, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie pacientus, kurie serga TpŠL ir GSIL, nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
MF sergantiems pacientams, kuriems yra bet kokio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojamą pradinę pagal trombocitų skaičių nustatytą vaistinio preparato dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą. Vėliau skiriamas vaistinio preparato dozes reikia koreguoti atidžiai stebint vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą. TP sergantiems pacientams rekomenduojama pradinė dozė yra po 5 mg du kartus per parą. Ruksolitinibo dozę galima koreguoti, siekiant sumažinti citopenijos pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nesusijęs su TpŠL, pradinę ruksolitinibo dozę reikia sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškianti TpŠL sutrikdo kepenų funkciją ir bendrojo bilirubino koncentracija padidėja > 3 × VNR, reikia dažniau atlikti kraujo tyrimą dėl toksinio poveikio nustatymo ir rekomenduojama mažinti dozę vienu dozės intervalu.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)
Vyresniems pacientams vaistinio preparato dozės papildomai koreguoti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija
Ruksolitinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų MF ir TP indikacijoms neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo nutraukimas
Gydymą sergantiesiems MF ir TP galima tęsti tol, kol naudos ir rizikos santykio įvertinimas išlieka teigiamas. Tačiau po 6 mėnesių gydymą reikia nutraukti tais atvejais, kai nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios blužnies dydis nesumažėjo, o ligos simptomai nesusilpnėjo.

Gydymą ruksolitinibu rekomenduojama nutraukti ir tiems pacientams, kuriems pasireiškė nedidelis klinikinis pagerėjimas, tais atvejais, kai jų blužnies ilgis ilgainiui padidėja 40 % lyginant su pradine reikšme (apytiksliai atitinka 25 % padidėjusį blužnies tūrį), o ligos sukelti simptomai daugiau akivaizdžiai negerėja.

TpŠL sergantiems pacientams galima apsvarstyti Ruxolitinib Zentiva dozės mažinimo ir gydymo nutraukimo galimybę, kai pasireiškia atsakas ir nutraukiamas kortikosteroidų vartojimas. Kas du mėnesius rekomenduojama 50 % sumažinti Ruxolitinib Zentiva dozę. Jeigu mažinant Ruxolitinib Zentiva dozę ar nutraukus jo vartojimą TpŠL požymiai ar simptomai atsinaujina, reikia apsvarstyti gydymo atnaujinimo ar dozės didinimo galimybę.

Vartojimo metodas

Ruxolitinib Zentiva reikia vartoti per burną, valgio metu ar nevalgius.

Jeigu pacientas pamiršta pavartoti vaistinio preparato dozę, papildomos dozės vartoti negalima, tokiu atveju reikia vartoti kitą paskirtą vaistinio preparato dozę įprastu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Nėštumo ir žindymo laikotarpis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mielosupresija

Skiriant ruksolitinibo gali pasireikšti nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių kraujo sutrikimų, įskaitant trombocitopeniją, anemiją ir neutropeniją. Prieš pradedant skirti gydymą Ruxolitinib Zentiva reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę.

Vaistinio preparato vartojimą MF sergantiems pacientams reikia nutraukti tuomet, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip 50 000/mm^3 arba absoliutus neutrofilų skaičius - mažesnis kaip 500/mm^3 (žr. 4.2 skyrių).

Pastebėta didesnė tikimybė, kad vaistinio preparato vartojimo metu trombocitopenija pasireikš tiems MF sergantiems pacientams, kuriems gydymo pradžioje yra nedidelis trombocitų skaičius (< 200 000/mm^3).

Trombocitopenija paprastai yra grįžtama, dažniausiai trombocitų skaičius atsistato sumažinus vaistinio preparato dozę ar laikinai nutraukus ruksolitinibo vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Tačiau kai kliniškai reikalinga, gali prireikti perpilti trombocitų masę.

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija, gali reikėti perpilti kraują. Šiems pacientams taip pat gali reikėti apsvarstyti vaistinio preparato dozės koregavimo ar laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo klausimą.

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą hemoglobino koncentracija buvo mažesnis kaip 10,0 g/dl, yra didesnė rizika, kad gydymo metu hemoglobino koncentracija sumažės iki mažesnio kaip 8,0 g/dl, lyginant su tais pacientais, kuriems prieš pradedant vartoti vaistinio preparato hemoglobino koncentracija buvo didesnis (79,3 % lyginant su 30,1 %). Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą hemoglobino koncentracija buvo mažesnis kaip 10,0 g/dl, rekomenduojama dažniau tirti kraujo rodiklius bei atidžiau stebėti dėl klinikinių su ruksolitinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų pasireiškimo.

Neutropenija (kai absoliutus neutrofilų skaičius yra < 500/mm^3) paprastai buvo grįžtama, neutrofilų skaičius atsistatydavo laikinai nutraukus ruksolitinibo vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jeigu kliniškai reikalinga, reikėtų reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Infekcijos

Pacientams, gydomiems ruksolitinibu pasireiškė sunkių bakterijų, mikobakterijų, grybelių, virusų ir kitų oportunistinių infekcijų. Pacientus reikia ištirti dėl galimų sunkių infekcijų. Gydytojai turi atidžiai stebėti Ruxolitinib Zentiva vartojančių pacientų būklę dėl infekcijų požymių ar simptomų pasireiškimo ir nedelsdami skirti reikalingą gydymą. Gydymo Ruxolitinib Zentiva negalima pradėti, kol neišnyko aktyvios sunkios infekcijos požymiai.

Ruksolitinibo vartojusiems pacientams nustatyta tuberkuliozės atvejų. Prieš pradedant skirti gydymą, pacientus reikia ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios („latentinės“) tuberkuliozės, atsižvelgiant į vietines rekomendacijas. Šis ištyrimas gali būti pagrįstas medicinine anamneze, galimais ankstesniais kontaktais su sergančiaisiais tuberkulioze ir (arba) tinkamais atrankiniais tyrimais, pavyzdžiui, atitinkamai, plaučių rentgenograma, tuberkulino mėginiu ir (arba) gama interferono atpalaidavimo tyrimu. Vaistinio preparato išrašantiems gydytojams reikia prisiminti apie galimą klaidingai neigiamų odos tuberkulino mėginio rezultatų riziką, ypač tiems pacientams, kurie sunkiai serga arba kurių imuninės sistemos funkcija yra nusilpusi.

Ruksolitinibo vartojusiems ir lėtine hepatito B viruso (HBV) infekcija sirgusiems pacientams nustatyta hepatito B viremijos laipsnio (HBV-DNR titrų) padidėjimo atvejų kartu su alanino aminotransferazės bei aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimu arba be šio aktyvumo padidėjimo. Prieš pradedant gydymą Ruxolitinib Zentiva, rekomenduojama ištirti HBV žymenis. Šiems pacientams HBV infekciją reikia gydyti ir stebėti, atsižvelgiant į atitinkamas klinikines gaires.

Herpes zoster infekcija

Gydytojai turi nurodyti pacientams ankstyvuosius *Herpes zoster* viruso sukeliamos infekcijos požymius ir simptomus; pacientams reikia nurodyti, kad pasireiškus šiems požymiams kaip galima greičiau kreiptųsi medicininės pagalbos.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Gauta pranešimų apie pasireiškusius progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus ruksolitinibo skiriant pacientams gydyti. Gydytojai ypatingai turėtų atkreipti dėmesį į galimai įtariamus PDL simptomus, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažintinių funkcijų, neurologinius ar psichiatrinius simptomus ar požymius). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl šių naujų simptomų ar požymių atsiradimo ar pasunkėjimo, ir jei tokie simptomai ar požymiai atsiranda, pacientus reikia nukreipti neurologo konsultacijai ir apsvarstyti tinkamas PDL diagnozės nustatymo priemones. Jei įtariama PDL, rekomenduojama nutraukti vaistinio preparato vartojimą iki PDL diagnozė bus paneigta.

Lipidų koncentracijos sutrikimai/padidėjimas

Gydymas ruksolitinibu buvo susijęs su padidėjusiais lipidų koncentracijos rodikliais, įskaitant bendruoju cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir trigliceridų koncentracija. Esant dislipidemijai, rekomenduojama ją gydyti ir stebėti lipidų koncentraciją, atsižvelgiant į atitinkamas klinikines gaires.

Reikšmingi nepageidaujami širdies reiškiniai (*angl. Major adverse cardiac events, MACE*)

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnį, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis reikšmingų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (MACE), apibūdinamų kaip mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimo, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ir nemirtinas insultas, dažnis, palyginti su vartojusiais naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitorius.

Ruksolitinibo vartojusiems pacientams buvo nustatyta MACE atvejų. Prieš skiriant ar pratęsiant gydymą Ruxolitinib Zentiva, reikia įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui, ypač tiems, kurie yra 65 metų ir vyresni, ilgą laiką rūkantys ar anksčiau ilgą laiką rūkę, sirgę aterosklerozine širdies ir kraujagyslių liga arba turintys kitų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių.

Trombozė

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnį, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausomas didesnis venų tromboembolinių reiškinių (VTE), įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus, nustatytus ruksolitinibo vartojusiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu ruksolitinibo vartojusiems MF ir TP sergantiems pacientams, tromboembolinių reiškinių dažnis buvo panašus, kaip ir palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse.

Prieš skiriant ar pratęsiant gydymą Ruxolitinib Zentiva, reikia įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui, ypač tiems, kurie turi širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos

veiksnių (taip pat žr. 4.4 poskyrį „Reikšmingi nepageidaujami širdies reiškiniai (*angl. Major adverse cardiac events, MACE*)“).

Pasireiškus trombozės simptomų, reikia nedelsiant įvertinti pacientų būklę ir taikyti atitinkamą gydymą.

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnį, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis piktybinių navikų, ypač plaučių vėžio, limfomos ir ne melanomos tipo odos vėžio (NMOV), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie limfomą ir kitus piktybinius navikus, nustatytus pacientams, kurie vartojo JAK inhibitorius, įskaitant ruksolitinibą.

Ruksolitinibo vartojusiems pacientams nustatyta ne melanomos tipo odos vėžio (NMOV) atvejų, įskaitant bazalinių ląstelių, plokščialąstelinę ir Merkel ląstelių karcinomą. Daugeliui MF ir TP sirgusių pacientų anksčiau buvo skirtas ilgalaikis gydymas hidroksikarbamidu arba anksčiau buvo nustatyti NMOV ar ikivėžinės odos pažaidos. Pacientams, kuriems yra padidėjusi odos vėžio atsiradimo rizika, rekomenduojama periodiškai įvertinti odos būklę.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinę Ruxolitinib Zentiva dozę reikia mažinti. Pacientams, kurie sega galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekamos hemodializės procedūros, rekomenduojama: MF sergantiems pacientams pradinė vaistinio preparato dozė nustatoma pagal trombocitų skaičių, tuo tarpu TP sergantiems pacientams rekomenduojama pradinė dozė yra viena 10 mg dozė per parą (žr. 4.2 skyrių). Kitas dozes (MF sergantiems pacientams skiriant vieną kartą vartojamą 20 mg dozę arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozes po 10 mg ar TP sergantiems pacientams skiriant vieną kartą vartojamą 10 mg dozę arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozes po 5 mg) reikia paskirti tik hemodializės atlikimo dienomis po kiekvienos dializės procedūros. Papildomai vaistinio preparato dozę koreguoti reikia tik atidžiai stebint vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą. TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinę Ruxolitinib Zentiva dozę reikia sumažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
MF ir TP sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę Ruxolitinib Zentiva dozę reikia sumažinti maždaug 50 %. Vėliau skiriamas vaistinio preparato dozes reikia koreguoti atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenis. TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra su TpŠL nesusijęs kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę Ruxolitinib Zentiva dozę reikia sumažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas diagnozuojamas ruksolitinibo vartojimo metu, reikia reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę mažiausiai kas vieną ar dvi savaites per pirmąsias 6 savaites nuo ruksolitinibo vartojimo pradžios, o vėliau kaip kliniškai reikalinga iki tol, kol kepenų funkcijos rodikliai ir kraujo ląstelių skaičius stabilizuosis.

Vaistinių preparatų sąveika

Tais atvejais, kai Ruxolitinib Zentiva reikia skirti kartu su stipriais CYP3A4 izofermento inhibitoriais arba tiek CYP3A4, tiek ir CYP2C9 fermentų inhibitoriais (pvz., flukonazolu), Ruxolitinib Zentiva dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių arba tiek CYP2C9, tiek CYP3A4 fermentų inhibitorių, rekomenduojama dažniau (pvz., du kartus per savaitę) tirti kraujo rodiklius bei atidžiau stebėti pacientus dėl su ruksolitinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų pasireiškimo.

Ląstelių skaičių mažinančių vaistinių preparatų ir ruksolitinibo vartojimas kartu buvo susijęs su kontroliuojamomis citopenijomis (žr. 4.2 skyrių dozės koregavimas sergant citopenija).

Vaistinio preparato vartojimo nutraukimo sukelti reiškiniai

Laikinai ar visam laikui nutraukus Ruxolitinib Zentiva vartojimą, MF simptomai gali vėl atsinaujinti per maždaug vieną savaitę. Buvo atvejų, kai nustojus vartoti ruksolitinibo pacientams pasireikšdavo sunkių nepageidaujamų reiškinių, ypatingai tais atvejais, kai pacientai tuo pat metu sirgo kita sunkia liga. Nenustatyta, ar staigus ruksolitinibo vartojimo nutraukimas gali sukelti šiuos sunkius reiškinius. Tais atvejais, kai vaistinio preparato nebūtina nustoti vartoti staiga, galima apsvarstyti laipsniško Ruxolitinib Zentiva dozės mažinimo ir vaistinio preparato vartojimo nutraukimo galimybę, nors tokio dozės mažinimo nauda neįrodyta.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Ruxolitinib Zentiva sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Ruksolitinibas eliminuojamas jį metabolizuojant; šį metabolizmą katalizuoja CYP3A4 ir CYP2C9 fermentai. Taigi šiuos fermentus slopinantys vaistiniai preparatai gali padidinti ruksolitinibo ekspoziciją.

Vaistinių preparatų sąveika, dėl kurios reikia mažinti ruksolitinibo dozę

CYP3A4 inhibitoriai
Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: bocepreviras, klaritromicinas, indinaviras, itrakonazolas, ketokonazolas, lopinaviras ir ritonaviras, ritonaviras, mibefradilis, nefazodonas, nelfinaviras, pozakonazolas, sakvinaviras, telapreviras, telitromicinas, vorikonazolas)
Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, ruksolitinibo C_{max} ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 33 % ir 91 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo. Kartu skiriant ketokonazolo, ruksolitinibo pusinės eliminacijos laikotarpis pailgėjo nuo 3,7 valandos iki 6,0 valandų.

Ruksolitinibo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, ruksolitinibo dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą.

Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (pvz., du kartus per savaitę) dėl citopenijos pasireiškimo, o vaistinio preparato dozę koreguoti atsižvelgiant į saugumo ir veiksmingumo duomenis (žr. 4.2 skyrių).

Tiek CYP2C9, tiek ir CYP3A4 inhibitoriai
Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriumi flukonazolu, ruksolitinibo C_{max} ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 47 % ir 232 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo.

Vaistinio preparato dozę reikia mažinti 50 % kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra tiek CYP3A4, tiek ir CYP2C9 inhibitoriai (pvz., flukonazolo). Reikia vengti vartoti ruksolitinibo kartu su didesnėmis kaip 200 mg flukonazolo dozėmis per parą.

Fermentų induktoriai

CYP3A4 induktoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: avasimibas, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifabutinas, rifampinas (rifampicinas), jonažolės (Hypericum perforatum) vaistiniai preparatai)
Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti, o vaistinio preparato dozę koreguoti atsižvelgiant į saugumo ir veiksmingumo duomenis (žr. 4.2 skyrių).

Sveikiems tiriamiesiems asmenims ruksolitinibo (50 mg vienkartinę dozę) paskyrus po stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino (600 mg paros dozės 10 dienų) vartojimo, ruksolitinibo AUC rodiklis buvo, atitinkamai, 70 % mažesnis, lyginant su šiuo rodikliu, nustatytu kai buvo skiriama vien ruksolitinibo. Veikliųjų ruksolitinibo metabolitų ekspozicija nepakito. Apskritai, ruksolitinibo farmakodinaminis poveikis išliko panašus; tai rodo, kad CYP3A4 izofermento skatinimas farmakodinamiką įtakoja nedaug. Tačiau tai gali būti susiję su didele ruksolitinibo doze ir dėl to pasireiškiančiu artimu E_{max} farmakodinaminiu poveikiu. Galimi atvejai, kad pradėjus skirti stiprių fermentų induktorių atskiriems pacientams gali reikėti didinti ruksolitinibo dozę.

Kitokia ruksolitinibo ekspoziciją įtakojanti vaistinių preparatų sąveiką, į kurią reikia atsižvelgti

Silpni ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: ciprofloksacinas, eritromicinas, amprenaviras, atazanaviras, diltiazemas, cimetidinas)
Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su eritromicinu (po 500 mg du kartus per parą keturias dienas), ruksolitinibo C_{max} ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 8 % ir 27 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo.

Ruksolitinibo skiriant kartu su silpnais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu), dozės koreguoti nerekomenduojama. Tačiau pradedant kartu skirti vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl citopenijos pasireiškimo.

Ruksolitinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P-glikoproteino ar kiti nešiklių transportuojamos medžiagos
Ruksolitinibas žarnyne gali slopinti P-glikoproteino ir krūties vėžio rezistentiškumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein - BCRP*) aktyvumą. Dėl to gali padidėti sisteminė šių nešiklių substratų (pvz., dabigatrano eteksilato, ciklosporino, rozuvastatino ir galimai digoksino) ekspozicija. Rekomenduojama stebėti terapinį šių vaistinių preparatų poveikį arba klinikinę pacientų būklę.

Gali būti, kad P-gp ir BCRP slopinimas žarnyne bus nedidelis, jeigu bus kiek įmanoma pailgintas laiko tarpas tarp šių vaistinių preparatų vartojimo.

Tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad ruksolitinibas neslopina geriamojo CYP3A4 substrato midazolamo metabolizmo. Todėl, nėra poveikio CYP3A4 substratų padidėjimui, tikėtinam derinant juos su ruksolitinibu. Kitas tyrimas su sveikais asmenimis parodė, kad ruksolitinibas neveikia geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio, farmakokinetikos. Manoma, kad šio derinio kontraceptinis efektyvumas nepakenks bendram ruksolitinibo veikimui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ruksolitinibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad ruksolitinibui būdingas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų tyrimų metu teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau pasiektos vaistinio preparato ekspozicijos ribos, palyginus su ekspozicija vartojant didžiausią dozę žmonėms, buvo nedidelės, todėl šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė ribota (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Laikantis atsargumo priemonių, ruksolitinibo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingos moterys / Kontracepcija

Vaisingoms moterims gydimosi Ruxolitinib Zentiva metu reikia vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Moteriai pastojus Ruxolitinib Zentiva vartojimo metu, kiekvienu atveju būtina įvertinti rizikos ir naudos santykį ir tiksliai paaiškinti apie galimą pavojų vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Ruxolitinib Zentiva draudžiama vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių), todėl pradėjus gydymą Ruxolitinib Zentiva žindymą reikia nutraukti. Nežinoma, ar ruksolitinibo ir (arba) jo metabolitų išsiskiria į moterų pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Turimi su gyvūnais atliktų tyrimų farmakodinamikos ir toksikologijos duomenys rodo, kad ruksolitinibo ir jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie ruksolitinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ruksolitinibas nepasižymi raminamuoju poveikiu arba šis poveikis nereikšmingas. Tačiau tie pacientai, kurie pavartoję Ruxolitinib Zentiva jaučia galvos svaigimą, neturėtų vairuoti ar valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Mielofibroze sergantys pacientai
Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo trombocitopenija ir anemija.

Nepageidaujami su vaistinio preparato vartojimu susiję kraujo sutrikimai (bet kurio sunkumo laipsnio pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus [angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*) buvo šie: anemija (83,8 %), trombocitopenija (80,5 %) ir neutropenija (20,8 %).

Anemija, trombocitopenija ir neutropenija yra su vaistinio preparato doze susiję reiškiniai.

Dažniausios trys kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos su vaistinio preparato vartojimu susijusios reakcijos buvo kraujosruvos (33,3 %), kitoks kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš nosies, kraujavimą po procedūros ir hematuriją) (24,3 %) ir galvos svaigimas (21,9 %).

Dažniausi trys kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (40,7 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (31,5 %) ir hipertrigliceridemija (25,2 %). III fazės klinikinių tyrimų metu MF sergantiems pacientams nepastebėta nei 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus hipertrigliceridemijos ar padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, nei 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo ar hipercholesterolemijos atvejų.

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 30,0 % pacientų.

Tikrąja policitemija sergantys pacientai
Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo anemija ir padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas.

Nepageidaujami su vaistinio preparato vartojimu susiję kraujo sutrikimai (bet kurio sunkumo laipsnio pagal CTCAE kriterijus) buvo anemija (61,8 %), trombocitopenija (25,0 %) ir neutropenija (5,3 %). 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus anemija ir trombocitopenija pasireiškė, atitinkamai, 2,9 % arba 2,6 % pacientų.

Dažniausios trys kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos su vaistinio preparato vartojimu susijusios reakcijos buvo padidėjęs kūno svoris (20,3 %), galvos svaigimas (19,4 %) ir galvos skausmas (17,9 %).

Dažniausi trys kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai (bet kurio sunkumo laipsnio pagal CTCAE kriterijus), nustatyti kaip nepageidaujamos reakcijos, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (45,3 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (42,6 %) ir hipercholesterolemija (34,7 %). Nebuvo pastebėta nė vieno 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo ar hipercholesterolemijos atvejo, tačiau nustatytas vienas 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo atvejis.

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 19,4 % pacientų.

Ūminė TpŠL
Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams), buvo trombocitopenija, anemija, neutropenija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas. Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų apibendrinus visus vaikų tyrimų duomenis (paauglių REACH2 tyrimo metu bei vaikų REACH4 tyrimo metu) buvo anemija, neutropenija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, hipercholesterolemija ir trombocitopenija.

Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos ir nustatyti REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo trombocitopenija (atitinkamai 85,2 % ir 55,1 %), anemija (atitinkamai 75,0 % ir 70,8 %) bei neutropenija (atitinkamai 65,1 % ir 70,0 %). 3-iojo laipsnio anemija nustatyta 47,7 % pacientų REACH2 tyrimo metu ir 45,8 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 31,3 % ir 47,7 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 14,6 % ir 22,4 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 17,9 % ir 20,6 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 32,0 % ir 22,0 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Dažniausios kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4)

duomenimis, buvo citomegaloviruso (CMV) sukelta infekcija (atitinkamai 32,3 % ir 31,4 %), sepsis (atitinkamai 25,4 % ir 9,8 %), šlapimo takų infekcijos (atitinkamai 17,9 % ir 9,8 %), hipertenzija (atitinkamai 13,4 % ir 17,6 %) bei pykinimas (atitinkamai 16,4 % ir 3,9 %).

Dažniausi kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 54,9 % ir 63,3 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 52,3 % ir 50,0 %) bei hipercholesterolemija (atitinkamai 49,2 % ir 61,2 %). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, tačiau 3-iojo laipsnio padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo atvejų buvo nustatyta 17,6 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 27,3 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 29,4 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 21,6 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Lėtinė TpŠL
Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams), buvo anemija, hipercholesterolemija ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas. Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų apibendrinus visus vaikų tyrimų duomenis (paauglių REACH3 tyrimo metu bei vaikų REACH5 tyrimo metu) buvo neutropenija, hipercholesterolemija ir padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas.

Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos ir nustatyti REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo anemija (atitinkamai 68,6 % ir 49,1 %), neutropenija (36,2 % ir 59,3 %) bei trombocitopenija (atitinkamai 34,4 % ir 35,2 %). 3-iojo laipsnio anemija nustatyta 14,8 % pacientų REACH3 tyrimo metu ir 17,0 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 9,5 % ir 6,7 % pacientų REACH3 tyrimo metu bei 17,3 % ir 11,1 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 5,9 % ir 10,7 % suaugusių pacientų ir paauglių REACH3 tyrimo metu bei 7,7 % ir 11,1 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Dažniausios kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo hipertenzija (atitinkamai 15,0 % ir 14,5 %) bei galvos skausmas (atitinkamai 10,2 % ir 18,2 %).

Dažniausi kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo hipercholesterolemija (atitinkamai 52,3 % ir 54,9 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 52,2 % ir 45,5 %) bei padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 43,1 % ir 50,9 %). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, tačiau 3-iojo laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai, nustatyti apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (14,9 %) ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (11,5 %).

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 18,1 % pacientų REACH3 tyrimo metu bei 14,5 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Ruksolitinibo saugumas MF sergantiems pacientams buvo įvertintas analizuojant ilgalaikio vartojimo stebėjimo duomenis, gautus iš dviejų III fazės tyrimų (COMFORT-I ir COMFORT-II), įskaitant

pacientų, kuriems nuo pat pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirta ruksolitinibo (n = 301) arba kurie ruksolitinibo pradėjo vartoti perėję iš kontrolinio gydymo grupės (n = 156), duomenis. Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija MF sergantiems pacientams pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 30,5 mėnesio (intervalas nuo 0,3 iki 68,1 mėnesio).

Ruksolitinibo saugumas TP sergantiems pacientams buvo įvertintas analizuojant ilgalaikio vartojimo stebėjimo duomenis, gautus iš dviejų III fazės tyrimų (RESPONSE, RESPONSE 2), įskaitant pacientų, kuriems nuo pat pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirta ruksolitinibo (n = 184) arba kurie ruksolitinibo pradėjo vartoti perėję iš kontrolinio gydymo grupės (n = 156), duomenis. Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija TP sergantiems pacientams pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 41,7 mėnesio (intervalas nuo 0,03 iki 59,7 mėnesio).

Ruksolitinibo saugumas ūmine TpŠL sergantiems pacientams buvo įvertintas atlikus III fazės tyrimą REACH2 ir II fazės tyrimą REACH4. Į REACH2 tyrimą buvo įtraukti 201 paciento duomenys; šie pacientai buvo ≥ 12 metų ir iš pradžių atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti ruksolitinibo (n = 152) arba pradėjo vartoti ruksolitinibo perėję iš geriausią prieinamą gydymą (GPG) gavusiųjų grupės (n = 49). Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 8,9 savaitės (intervalas nuo 0,3 iki 66,1 savaitės). Apibendrintais ≥ 2 metų vaikų tyrimų duomenimis (6 pacientų iš REACH2 tyrimo bei 45 pacientų iš REACH4 tyrimo), vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 16,7 savaitės (intervalas nuo 1,1 iki 48,9 savaitės).

Ruksolitinibo saugumas lėtine TpŠL sergantiems pacientams buvo įvertintas atlikus III fazės tyrimą REACH3 ir II fazės tyrimą REACH5. Į REACH3 tyrimą buvo įtraukti 226 pacientų duomenys; šie pacientai buvo ≥ 12 metų ir iš pradžių atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti ruksolitinibo (n = 165) arba pradėjo vartoti ruksolitinibo perėję iš GPG grupės (n = 61). Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 41,4 savaitės (intervalas nuo 0,7 iki 127,3 savaitės). Apibendrintais ≥ 2 metų vaikų tyrimų duomenimis (10 pacientų iš REACH3 tyrimo bei 45 pacientų iš REACH5 tyrimo), vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 57,1 savaitės (intervalas nuo 2,1 iki 155,4 savaitės).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų vaistinio preparato sukeltų reakcijų sunkumas buvo vertinamas remiantis CTCAE kriterijais (kurie sunkumą apibūdina taip: 1-ojo laipsnio = nesunkus, 2-ojo laipsnio = vidutinio sunkumo, 3-iojo laipsnio = sunkus, 4-ojo laipsnio = lemiantis pavojų gyvybei ar negalią ir 5-ojo laipsnio = lemiantis mirtį).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios MF ir TP sergantiems pacientams išvardytos 6 lentelėje, o pasireiškusios ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems pacientams išvardytos 7 lentelėje pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

6 lentelė III fazės tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnių kategorijos MF ir TP sergantiems pacientams

Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija MF sergantiems pacientams	Dažnio kategorija TP sergantiems pacientams
Infekcijos ir infestacijos		
Šlapimo takų infekcijos[d]	Labai dažnas	Labai dažnas
Herpes zoster infekcija[d]	Labai dažnas	Labai dažnas
Pneumonija	Labai dažnas	Dažnas
Sepsis	Dažnas	Nedažnas
Tuberkuliozė	Nedažnas	Nežinomas[e]
HBV reaktyvacija	Nežinomas[e]	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai[a,d]		
Anemija[a]		
4-ojo laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus (< 6,5 g/dl)	Labai dažnas	Nedažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Labai dažnas	Dažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija[a]		
4-ojo laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus (< 25 000/mm^3)	Dažnas	Nedažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus (50 000 – 25 000/mm^3)	Labai dažnas	Dažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Neutropenija[a]		
4-ojo laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus (< 500/mm^3)	Dažnas	Nedažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus (< 1 000 – 500/mm^3)	Dažnas	Nedažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Dažnas
Pancitopenija[a,b]	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas (bet koks kraujavimas, įskaitant intrakranijinį ir iš virškinimo trakto, kraujosruvas ir kitokį kraujavimą)	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujosruvos	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Labai dažnas	Dažnas
Intrakranijinis kraujavimas	Dažnas	Nedažnas
Kitoks kraujavimas (įskaitant iš nosies, po procedūrų ir hematuriją)	Labai dažnas	Labai dažnas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hipercholesterolemija[a] Bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipertrigliceridemija[a] Bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs kūno svoris	Labai dažnas	Labai dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos svaigimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Galvos skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Padidėjęs lipazės aktyvumas, bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pilvo pūtimas	Dažnas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas[a]		
3-iojo laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus (> 5× – 20 × VNR)	Dažnas	Dažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas[a]		
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE[c] kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hipertenzija	Labai dažnas	Labai dažnas

[a] Dažnis pagrįstas naujai pasireiškusiais laboratorinių tyrimų pokyčiais ar pablogėjusiais laboratoriniais rodikliais, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

[b] Pancitopenija apibrėžiama kaip hemoglobino koncentracija < 100 g/l, trombocitų skaičius < 100×10^9/l ir neutrofilų skaičius < $1,5 \times 10^9$/l (arba mažas 2-ojo laipsnio leukocitų skaičius, jei trūksta neutrofilų įvertinimo), tuo pačiu metu atliekant tos pačios laboratorijos vertinimą.

[c] Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*), versija 3.0: 1-ojo laipsnio = nesunkus, 2-ojo laipsnio = vidutinio sunkumo, 3-iojo laipsnio = sunkus ir 4-ojo laipsnio = lemiantis pavojų gyvybei.

[d] Šios vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos aprašytos toliau tekste.

[e] Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas gauti po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, MF sergantiems pacientams vėl gali pasireikšti MF simptomų, pavyzdžiui, nuovargis, kaulų skausmas, karščiavimas, niežulys, prakaitavimas naktimis, simptomus sukelianti splenomegalija ir sumažėjęs kūno svoris. Klinikinių tyrimų su MF sergančiais pacientais metu bendrasis MF simptomų įvertinimo balas laipsniškai sugrįžo iki pradinių reikšmių per 7 dienas nuo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

7 lentelė Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnių kategorijos TpŠL sergantiems pacientams

	Ūminė TpŠL (REACH2)	**Ūminė TpŠL (apibendrinti vaikų duomenys)**	**Lėtinė TpŠL (REACH3)**	**Lėtinė TpŠL (apibendrinti vaikų duomenys)**
Nepageidaujama reakcija	**Dažnio kategorija**	**Dažnio kategorija**	**Dažnio kategorija**	**Dažnio kategorija**
Infekcijos ir infestacijos				
CMV infekcijos	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE[3] kriterijus	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Netaikoma[5]
Sepsis	Labai dažnas	Dažnas	-[6]	-[6]
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus[4]	Labai dažnas	Dažnas	-[6]	-[6]
Šlapimo takų infekcijos	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
BK viruso infekcijos	-[6]	-[6]	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Nedažnas	Netaikoma[5]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Trombocitopenija[1]	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija[1]	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Neutropenija[1]	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Pancitopenija[1,2]	Labai dažnas	Labai dažnas	-[6]	-[6]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Hipercholesterolemija[1]	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma[5]	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma[5]	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs kūno svoris	-[6]	-[6]	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Netaikoma[5]	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai				
Galvos skausmas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Nedažnas	Netaikoma[5]	Dažnas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipertenzija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas

Virškinimo trakto sutrikimai				
Padidėjęs lipazės aktyvumas[1]	-[6]	-[6]	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs amilazės aktyvumas[1]	-[6]	-[6]	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Dažnas	Netaikoma[5]
Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas	-[6]	-[6]
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Nedažnas	Netaikoma[5]	-[6]	-[6]
Vidurių užkietėjimas	-[6]	-[6]	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Netaikoma[5]	Netaikoma[5]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas[1]	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma[5]	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas[1]	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Netaikoma[5]	Netaikoma[5]	Nedažnas	Netaikoma[5]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje[1]	-[6]	-[6]	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Dažnas	Netaikoma[5]
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Dažnas	Netaikoma[5]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje[1]	-[6]	-[6]	Labai dažnas	Dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Dažnas	Netaikoma[5]
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	-[6]	-[6]	Netaikoma[5]	Netaikoma[5]

[1] Dažnis pagrįstas naujai pasireiškusiais laboratorinių tyrimų pokyčiais ar pablogėjusiais laboratoriniais rodikliais, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

[2] Pancitopenija apibrėžiama kaip hemoglobino koncentracija < 100 g/l, trombocitų skaičius < 100×10^9/l ir neutrofilų skaičius < $1,5 \times 10^9$/l (arba mažas 2-ojo laipsnio leukocitų skaičius, jei trūksta neutrofilų įvertinimo), tuo pačiu metu atliekant tos pačios laboratorijos vertinimą.

[3] CTCAE versija 4.03.

[4] ≥ 3-iojo laipsnio sepsis apima 20 (10 %) 5-ojo laipsnio atvejų REACH2 tyrimo metu. Apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis, 5-ojo laipsnio atvejų nebuvo nustatyta.

[5] Netaikoma: nenustatyta nė vieno atvejo.

[6] „-“: nepageidaujama reakcija nebuvo nustatyta vaistinio preparato skiriant šiai indikacijai.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Anemija
III fazės klinikinių tyrimų su MF sergančiais pacientais metu nustatyta, kad laiko iki pirmojo anemijos (2-ojo ar didesnio sunkumo laipsnio pagal CTCAE klasifikaciją) pasireiškimo mediana buvo 1,5 mėnesio. Vienas pacientas (0,3 %) nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl pasireiškusios anemijos.

Ruksolitinibo vartojusiems pacientams hemoglobino koncentracija vidutiniškai sumažėjo maždaug 10 g/litre nuo pradinių reikšmių ir būdavo mažiausias po 8-12 savaičių nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Vėliau hemoglobino koncentracija laipsniškai atsistatydavo ir nusistovėdavo, tačiau būdavo maždaug 5 g/litre mažesnis nei pradinės reikšmės. Toks hemoglobino koncentracijos kitimo pobūdis buvo stebėtas pacientams nepriklausomai nuo to, ar jiems gydymo metu buvo perpiltas kraujas.

Atsitiktinių imčių, placebu kontroliuoto klinikinio tyrimo COMFORT-I su MF sergančiais pacientais metu 60,6 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 37,7 % vartojusiųjų placebo buvo skirtos eritrocitų masės transfuzijos (atsitiktiniu būdu skirto gydymo laikotarpiu). COMFORT-II tyrimo metu eritrocitų masės transfuzijų skyrimo dažnis buvo 53,4 % ruksolitinibo vartojusių pacientų grupėje ir 41,1 % geriausią prieinamą gydymą gavusiųjų grupėje.

Pagrindinių tyrimų atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, TP sergantiems pacientams anemija pasireiškė rečiau nei sergantiesiems MF (40,8 % lyginant su 82,4 %). TP sergančiųjų populiacijoje 3-iojo ir 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus reiškinių nustatyta 2,7 % pacientų, o tuo tarpu jų dažnis MF sergantiems pacientams buvo 42,56 %.

III fazės klinikinių tyrimų su ūmine (REACH2 tyrimo) ir lėtine (REACH3 tyrimo) TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad anemijos (visų laipsnių) atvejų pasireiškė atitinkamai 75,0 % ir 68,6 % pacientų, o 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus anemija pasireiškė atitinkamai 47,7 % ir 14,8 % pacientų. Ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems vaikams anemijos (visų laipsnių) atvejų pasireiškė atitinkamai 70,8 % ir 49,1 % pacientų, o 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus anemija pasireiškė atitinkamai 45,8 % ir 17,0 % pacientų.

Trombocitopenija
III fazės klinikinių tyrimų su sergančiaisiais MF metu pacientams, kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių trombocitopenija, laiko iki šio reiškinio pasireiškimo mediana buvo maždaug 8 savaitės. Trombocitopenija paprastai buvo grįžtama, sumažinus dozę ar laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Laiko iki trombocitų skaičiaus atsistatymo virš 50 000/mm^3 mediana buvo 14 dienų. Atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpiu trombocitų masės transfuzijos buvo skirtos 4,7 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 4,0 % palyginamųjų grupių pacientų. Dėl pasireiškusios trombocitopenijos vaistinių preparatų vartojimą nutraukė 0,7 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 0,9 % palyginamųjų grupių pacientų. Pacientams, kuriems prieš pradedant vartoti ruksolitinibo trombocitų skaičius buvo nuo 100 000/mm^3 iki 200 000/mm^3, nustatytas didesnis 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių trombocitopenijos pasireiškimo dažnis, lyginant su tais pacientais, kuriems trombocitų skaičius buvo > 200 000/mm^3 (64,2 % lyginant su 38,5 %).

Pagrindinių tyrimų atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, pacientų dalis, kuriems pasireiškė trombocitopenija, TP sergančiųjų grupėje buvo mažesnė (16,8 %) lyginant su sergančiaisiais MF (69,8 %). Sunkios (t. y., 3-iojo ir 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus) trombocitopenijos atvejų dažnis buvo mažesnis TP sergančiųjų grupėje (2,7 %) nei sergantiesiems MF (11,6 %).

III fazės tyrimo (REACH2) su ūmine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 31,3 % ir 47,7 % pacientų. III fazės tyrimo (REACH3) su lėtine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškė rečiau (5,9 % ir 10,7 %) nei ūmine TpŠL sergantiems pacientams. 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškimo dažnis (atitinkamai 14,6 % ir 22,4 %) ūmine TpŠL sergantiems vaikams buvo mažesnis nei nustatytasis REACH2 tyrimo metu. Lėtine TpŠL

sergantiems vaikams 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškė rečiau (7,7 % ir 11,1 %) nei ūmine TpŠL sergantiems vaikams.

Neutropenija
III fazės klinikinių tyrimų su sergančiaisiais MF metu pacientams, kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių neutropenija, laiko iki šio reiškinio pasireiškimo mediana buvo 12 savaičių. Atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpiu dėl pasireiškusios neutropenijos vaistinio preparato vartojimą laikinai nutraukti ar sumažinti dozę reikėjo 1,0 % pacientų, o 0,3 % pacientų dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą nutraukė visam laikui.

Šių III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, neutropenija pasireiškė 1,6 % pacientų, kurie vartojo ruksolitinibo, lyginant su 7 % pacientų palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse. Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje vienam pacientui nustatyta 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus neutropenija. Tęstinio stebėjimo laikotarpio metu pacientų, kuriems buvo skiriama ruksolitinibo, grupėje 2 pacientams buvo nustatyta 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus neutropenija.

III fazės tyrimo (REACH2) su ūmine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 17,9 % ir 20,6 % pacientų. III fazės tyrimo (REACH3) su lėtine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenijos atvejų pasireiškė rečiau (9,5 % ir 6,7 %) nei ūmine TpŠL sergantiems pacientams. Vaikams 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo atitinkamai 32,0 % ir 22,0 % (sergantiems ūmine TpŠL) bei 17,3 % ir 11,1 % (sergantiems lėtine TpŠL).

Kraujavimas
III fazės pagrindinių klinikinių tyrimų su sergančiaisiais MF metu kraujavimo reiškinių (įskaitant intrakranijinį ir iš virškinimo trakto, kraujosruvas ir kitokį kraujavimą) pasireiškė 32,6 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 23,2 % palyginamųjų grupių (placebo ar geriausio prieinamo gydymo grupės) pacientų. 3-4-ojo sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo panašus tiek ruksolitinibo, tiek palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse (4,7 % lyginant su 3,1 %). Daugumai pacientų, kuriems tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo metu pasireiškė su kraujavimu susijusių reiškinių, nurodė, kad tai buvo kraujosruvos (65,3 %). Kraujosruvų dažniau pasireiškė ruksolitinibo vartojusiems pacientams, lyginant su palyginamųjų grupių pacientais (21,3 % lyginant su 11,6 %). Intrakranijinių kraujavimo atvejų pasireiškė 1 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 0,9 % vartojusiųjų palyginamųjų vaistinių preparatų. Kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų pasireiškė 5,0 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 3,1 % vartojusiųjų palyginamųjų vaistinių preparatų. Kitokių kraujavimo atvejų (pvz., įskaitant kraujavimą iš nosies, po procedūrų ir hematuriją) pasireiškė 13,3 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 10,3 % vartojusiųjų palyginamųjų vaistinių preparatų.

III fazės klinikinių tyrimų su MF sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, kumuliacinis kraujavimo atvejų dažnis didėjo proporcingai ilgėjant stebėjimo laikotarpiui. Kraujosruvos buvo dažniausiai nustatyti kraujavimo atvejai (33,3 %). Intrakranijinių kraujavimo atvejų ir kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų buvo nustatyta atitinkamai 1,3 % ir 10,1 % pacientų.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimų metu TP sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių (įskaitant intrakranijinį ir iš virškinimo trakto, kraujosruvas ir kitokį kraujavimą) pasireiškė 16,8 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, 15,3 % geriausią prieinamą gydymą (GPG) gavusių pacientų RESPONSE tyrimo metu ir 12,0 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE 2 tyrimo metu. Kraujosruvos nustatytos 10,3 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, 8,1 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE tyrimo metu ir 2,7 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE 2 tyrimo metu. Ruksolitinibo vartojusiems pacientams nepasireiškė nė vieno intrakranijinio kraujavimo ar kraujavimo iš virškinimo trakto atvejo. Vienam ruksolitinibo vartojusiam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio kraujavimo atvejis (kraujavimas po procedūros); nenustatyta nė vieno 4-ojo laipsnio kraujavimo atvejo. Kitų kraujavimo atvejų (pvz., įskaitant kraujavimą iš nosies, po procedūrų ir iš dantenų) pasireiškė 8,7 % ruksolitinibo vartojusių pacientų,

6,3 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE tyrimo metu ir 6,7 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE 2 tyrimo metu.

III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, kumuliacinis kraujavimo atvejų dažnis didėjo proporcingai ilgėjant stebėjimo laikotarpiui. Kraujosruvos buvo dažniausiai nustatyti kraujavimo atvejai (17,4 %). Intrakranijinių kraujavimo atvejų ir kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų buvo nustatyta atitinkamai 0,3 % ir 3,5 % pacientų.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių pasireiškė atitinkamai 25,0 % ir 22,0 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir GPG grupės pacientų. Kraujavimo reiškinių pobūdis tiriamosiose grupėse iš esmės buvo panašus: kraujosruvų atvejų nustatyta 5,9 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 6,7 % GPG gavusių pacientų, kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų nustatyta atitinkamai 9,2 % ir 6,7 % pacientų, kitų kraujavimo atvejų nustatyta atitinkamai 13,2 % ir 10,7 % pacientų. Intrakranijinio kraujavimo atvejų buvo nustatyta 0,7 % GPG gavusių pacientų ir nė vienam ruksolitinibo vartojusiam pacientui. Vaikams kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo 23,5 %. ≥ 5 % dažniu pacientams nustatyti reiškiniai buvo hemoraginis cistitas ir kraujavimas iš nosies (kiekvieno dažnis po 5,9 %). Intrakranijinio kraujavimo atvejų vaikams nebuvo nustatyta.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių pasireiškė atitinkamai 11,5 % ir 14,6 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir GPG gavusių pacientų. Kraujavimo reiškinių pobūdis tiriamosiose grupėse iš esmės buvo panašus: kraujosruvų atvejų nustatyta 4,2 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 2,5 % GPG gavusių pacientų, kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų nustatyta atitinkamai 1,2 % ir 3,2 % pacientų, kitų kraujavimo atvejų nustatyta atitinkamai 6,7 % ir 10,1 % pacientų. Vaikams kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo 9,1 %. Pasireiškę reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, hematoma, kraujavimas po procedūros ir kraujavimas po oda (kiekvieno dažnis po 1,8 %). Lėtine TpŠL sergantiems pacientams nebuvo nustatyta nė vieno intrakranijinio kraujavimo atvejo.

Infekcijos
III fazės pagrindinių klinikinių tyrimų su sergančiaisiais MF metu 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių šlapimo takų infekcijų pasireiškė 1,0 % pacientų, *Herpes zoster* infekcijos atvejų – 4,3 %, o tuberkuliozės – 1,0 % pacientų. III fazės klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų, kad sepsis pasireiškė 3,0 % pacientų. Pratęsto stebėjimo laikotarpio duomenys pacientų, gydytų ruksolitinibu neparodė tendencijos sepsio dažnio didėjimui per tam tikrą laiką.

Šių III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, nustatytas vienas (0,5 %) 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus šlapimo takų infekcijos atvejis ir nė vieno 4-ojo laipsnio tokio sutrikimo atvejo. *Herpes zoster* infekcijos pasireiškimo dažnis buvo panašus TP sergantiems pacientams (4,3 %) ir sergantiesiems MF (4,0 %). TP sergančiųjų tarpe nustatytas vienas 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus poherpetinės neuralgijos atvejis. Pneumonijos atvejų nustatyta 0,5 % pacientų, kurie vartojo ruksolitinibo, lyginant su 1,6 % pacientų palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse. Nė vienam pacientui ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje nebuvo nustatyta sepsio ar tuberkuliozės.

III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, dažnai nustatytos infekcijos buvo šlapimo takų infekcija (11,8 %), *herpes zoster* infekcija (14,7 %) ir pneumonija (7,1 %). Sepsio atvejų nustatyta 0,6 % pacientų. Nė vienam pacientui ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpiu nebuvo nustatyta tuberkuliozės.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams šlapimo takų infekcijų pasireiškė 9,9 % (≥ 3-iojo laipsnio – 3,3 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 10,7 % (≥ 3-iojo laipsnio – 6,0 %) pacientų GPG grupėje. CMV infekcijų nustatyta 28,3 % (≥ 3-iojo laipsnio – 9,3 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 24,0 % (≥ 3-iojo laipsnio – 10,0 %) pacientų GPG grupėje. Sepsio atvejų nustatyta 12,5 % (≥ 3-iojo laipsnio – 11,1 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 8,7 % (≥ 3-iojo laipsnio – 6,0 %) pacientų GPG grupėje. BK viruso infekcijos atvejų nustatyta tik ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje 3 pacientams, iš kurių

vienas atvejis buvo 3-iojo laipsnio. Tyrimo *tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitinibo vartojusiems pacientams šlapimo takų infekcijų atvejų nustatyta 17,9 % (≥ 3-iojo laipsnio – 6,5 %) pacientų, o CMV infekcijų atvejų nustatyta 32,3 % (≥ 3-iojo laipsnio – 11,4 %) pacientų. Tik keliems pacientams buvo nustatyta CMV infekcija su vidaus organų pažaida; bet kurio sunkumo laipsnio CMV kolitas, CMV enteritas ir CMV sukelta virškinimo trakto infekcija buvo nustatyti atitinkamai keturiems, dviem ir vienam pacientui. Sepsio atvejų, įskaitant bet kurio sunkumo laipsnio septinį šoką, nustatyta 25,4 % (≥ 3-iojo laipsnio – 21,9 %) pacientų. Ūmine TpŠL sergantiems vaikams šlapimo takų infekcijų ir sepsio atvejų nustatyta rečiau (kiekvieno dažnis po 9,8 %) nei suaugusiems pacientams ir paaugliams. CMV infekcijų buvo nustatyta 31,4 % vaikų (3-iojo laipsnio atvejų dažnis buvo 5,9 %).

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams šlapimo takų infekcijų pasireiškė 8,5 % (≥ 3-iojo laipsnio – 1,2 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 6,3 % (≥ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) pacientų GPG grupėje. BK viruso infekcijos atvejų nustatyta 5,5 % (≥ 3-iojo laipsnio – 0,6 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 1,3 % pacientų GPG grupėje. CMV infekcijų atvejų nustatyta 9,1 % (≥ 3-iojo laipsnio – 1,8 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 10,8 % (≥ 3-iojo laipsnio – 1,9 %) pacientų GPG grupėje. Sepsio atvejų nustatyta 2,4 % (≥ 3-iojo laipsnio – 2,4 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 6,3 % (≥ 3-iojo laipsnio – 5,7 %) pacientų GPG grupėje. Tyrimo *tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitinibo vartojusiems pacientams šlapimo takų infekcijų atvejų ir BK viruso infekcijų atvejų nustatyta atitinkamai 9,3 % (≥ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) ir 4,9 % (≥ 3-iojo laipsnio – 0,4 %) pacientų. CMV infekcijų ir sepsio atvejų nustatyta atitinkamai 8,8 % (≥ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) ir 3,5 % (≥ 3-iojo laipsnio – 3,5 %) pacientų. Lėtine TpŠL sergantiems vaikams šlapimo takų infekcijų atvejų nustatyta 5,5 % (3-iojo laipsnio –1,8 %) pacientų, o BK viruso infekcijų atvejų nustatyta 1,8 % pacientų (≥ 3-iojo laipsnio atvejų nenustatyta). CMV infekcijų pasireiškė 7,3 % pacientų (≥ 3-iojo laipsnio atvejų nenustatyta).

Padidėjęs lipazės aktyvumas
RESPONSE tyrimo atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, pablogėjusios lipazės aktyvumo reikšmės buvo dažnesnės ruksolitinibo vartojusių pacientų grupėje, lyginant palyginamuosius vaistinius preparatus vartojusiųjų grupe, o šį skirtumą daugiausia lėmė 1-ojo laipsnio aktyvumo padidėjimo atvejai (18,2 %, lyginant su 8,1 %). ≥ 2-ojo laipsnio lipazės aktyvumo padidėjimo atvejų dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus. RESPONSE 2 tyrimo duomenimis, šių reiškinių dažniai ruksolitinibo vartojusių pacientų ir palyginamojoje grupėse buvo panašūs (10,8 %, lyginant su 8 %). III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, atitinkamai 7,4 % ir 0,9 % pacientų buvo nustatyta 3-iojo ir 4-ojo laipsnių padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų. Šiems pacientams be padidėjusio lipazės aktyvumo reikšmių nebuvo nustatyta jokių gretutinių pankreatito požymių ar simptomų.

III fazės tyrimų su MF sergančiais pacientais duomenimis, padidėjusios lipazės aktyvumo reikšmės buvo nustatytos 18,7 % ir 19,3 % pacientų ruksolitinibo vartojusiųjų grupėse, lyginant su 16,6 % ir 14,0 % pacientų palyginamosiose grupėse, atitinkamai COMFORT-I ir COMFORT-II tyrimų metu. Pacientams, kuriems nustatytos padidėjusio lipazės aktyvumo reikšmės, nebuvo nustatyta jokių gretutinių pankreatito požymių ar simptomų.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams naujų padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų arba pablogėjusių lipazės aktyvumo rodmenų atvejų nustatyta 19,7 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 12,5 % pacientų GPG grupėje; 3-iojo laipsnio (3,1 %, lyginant su 5,1 %) ir 4-ojo laipsnio (0 %, lyginant su 0,8 %) šių atvejų dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. *Tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitinibo vartojusiems pacientams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 32,2 % pacientų; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 8,7 % ir 2,2 % pacientų. Padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 20,4 % vaikų (3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 8,5 % ir 4,1 % pacientų).

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams naujų padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų arba pablogėjusių lipazės aktyvumo rodmenų atvejų nustatyta 32,1 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 23,5 % pacientų GPG grupėje; 3-iojo laipsnio (10,6 %, lyginant su 6,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,6 %, lyginant su 0 %) šių atvejų dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. *Tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitinibo vartojusiems pacientams

padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 35,9 % pacientų; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 9,5 % ir 0,4 % pacientų. Vaikams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta rečiau (20,4 % dažniu; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 3,8 % ir 1,9 % pacientų).

Padidėjęs sistolinis kraujospūdis
III fazės pagrindinių klinikinių tyrimų su sergančiaisiais MF metu sistolinio kraujospūdžio padidėjimas 20 mmHg ar daugiau, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, bent vieno vizito metu nustatytas 31,5 % Ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 19,5 % vartojusiųjų palyginamųjų vaistinių preparatų. COMFORT-I tyrimo (su sergančiaisiais MF) duomenimis, vidutinis sistolinio kraujospūdžio padidėjimas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, ruksolitinibo vartojusiems pacientams buvo 0-2 mmHg, palyginus su kraujospūdžio sumažėjimu 2-5 mmHg placebo grupėje. COMFORT-II tyrimo su sergančiaisiais MF metu lyginant ruksolitinibo ir palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupes, nustatytas nedidelis vidutinio sistolinio kraujospūdžio reikšmių skirtumas.

Pagrindinio tyrimo su TP sergančiais pacientais atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, vidutinis sistolinis kraujospūdis ruksolitinibo vartojusiems pacientams padidėjo 0,65 mmHg, o GPG gavusiųjų grupėje sumažėjo 2 mmHg.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Saugumo savybių duomenys buvo išanalizuoti iš viso 106 pacientams nuo 2 iki < 18 metų, sergantiems TpŠL: 51 pacientas dalyvavo ūminės TpŠL tyrimuose (45 pacientai – REACH4 tyrime ir 6 pacientai – REACH2 tyrime), o 55 pacientai dalyvavo lėtinės TpŠL tyrimuose (45 pacientai – REACH5 tyrime ir 10 pacientų – REACH3 tyrime). Ruksolitinibo vartojusiems vaikams nustatytos saugumo savybės buvo panašios į nustatytąsias suaugusiems pacientams.

Senyvi pacientai
Saugumo savybių duomenys buvo išanalizuoti iš viso 29 pacientams, kurie dalyvavo REACH2 tyrime, ir 25 pacientams, kurie dalyvavo REACH3 tyrime, bei kurie buvo > 65 metų ir kuriems buvo skiriamas gydymas ruksolitinibu. Naujų su saugumu susijusių signalų nenustatyta, o saugumo savybių pobūdis > 65 metų pacientams iš esmės buvo panašus į nustatytąjį 18-65 metų pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus ruksolitinibo, priešnuodžio vaistiniam preparatui nežinoma. Skiriant iki 200 mg vienkartines dozes, vaistinio preparato toleravimo pobūdis buvo priimtinas. Kartotinių, didesnių nei rekomenduojama dozių vartojimas susijęs su dažnesniu mielosupresijos, įskaitant leukopeniją, anemiją ir trombocitopeniją, pasireiškimu. Perdozavimo atveju reikia skirti tinkamas palaikomojo gydymo priemones.

Nesitikima, kad hemodializė didintų ruksolitinibo eliminaciją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EJ01

Veikimo mechanizmas

Ruksolitinibas yra selektyvus Janus kinazių (angl. *Janus Associated Kinases - JAKs*) JAK1 ir JAK2 inhibitorius (IC_{50} reikšmės JAK1 ir JAK2 fermentams yra, atitinkamai, 3,3 nM ir 2,8 nM). Šie fermentai įtakoja daugelio citokinų ir augimo faktorių, kurie svarbūs kraujodarai ir imuninės sistemos funkcijai, signalų perdavimo mechanizmą.

MF ir TP yra mieloproliferaciniai navikai, kurių vystymasis susijęs su sutrikusiu JAK1 ir JAK2 signalų perdavimo mechanizmu. Manoma, kad šio sutrikimo pagrindas yra padidėjęs cirkuliuojančių citokinų, kurie aktyvuoja JAK-STAT sistemą, kiekis, aktyvuojančios mutacijos (pavyzdžiui, JAK2V617F) ir slopinantį poveikį turinčių reguliuojančių mechanizmų susilpnėjimas. MF sergantiems pacientams nustatomas sutrikęs JAK sistemos signalų perdavimo mechanizmas, nepriklausantis nuo JAK2V617F mutacijos buvimo. Aktyvuojančios JAK2 geno mutacijos (V617F ar 12 egzone) nustatomos > 95 % TP sergančių pacientų.

Ruksolitinibas slopina JAK-STAT sistemos signalų perdavimo mechanizmą ir piktybinių kraujo ligų nuo citokinų poveikio priklausančių ląstelių proliferaciją, taip pat nuo citokinų poveikio nepriklausančių, bet mutavusį JAK2V617F baltymą ekspresuojančių Ba/F3 ląstelių proliferaciją; o vaistinio preparato IC_{50} rodiklio reikšmė yra 80-320 nM.

JAK-STAT sistemos signalų perdavimo mechanizmas svarbus TpŠL patogenezėje reguliuojant įvairių tipų imuninių ląstelių brendimą, proliferaciją ir aktyvinimą.

Farmakodinaminis poveikis

Ruksolitinibas slopina citokinų sukeltą STAT3 fosforilinimo procesą kraujyje sveikiems tiriamiesiems asmenims, MF sergantiems pacientams ir TP sergantiems pacientams. Didžiausias ruksolitinibo slopinamasis poveikis STAT3 fosforilinimo procesui tiek sveikiems tiriamiesiems asmenims, tiek MF sergantiems pacientams pasireiškia praėjus 2 valandoms nuo vaistinio preparato vartojimo, o STAT3 fosforilinimas atsistato beveik iki pradinių reikšmių po 8 valandų; tai rodo, kad žmogaus organizme nesusikaupia nei pirminės veikliosios medžiagos, nei jos veikliųjų metabolitų.

MF sergantiems pacientams skiriant gydymą ruksolitinibu, sumažėjo su šios ligos būdingais simptomais susijusių uždegiminių žymenų (pvz., TNFα, IL-6 ir CRB) koncentracija, kuri būdavo padidėjusi prieš skiriant gydymą. Skiriant gydymą ruksolitinibu MF sergantiems pacientams nenustatyta, kad ilgainiui susidarytų atsparumas farmakodinaminiam vaistinio preparato poveikiui. TP sergantiems pacientams, panašiai kaip ir sergantiesiems MF, prieš skiriant gydymą taip pat būdavo nustatoma padidėjusi uždegiminių žymenų koncentracija, o šių žymenų koncentracija sumažėjo skiriant gydymą ruksolitinibu.

Atlikus išsamų vaistinio preparato poveikio QT intervalui tyrimą su sveikais savanoriais nebuvo nustatyta, kad ruksolitinibas (skiriant įvairias vienkartines dozes iki subterapinio poveikio 200 mg dozės) ilgintų QT ar QTc intervalą; tai rodo, kad ruksolitinibas neveikia širdies repoliarizacijos procesų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Mielofibroze sergantys pacientai
Atlikti du atsitiktinės atrankos, III fazės klinikiniai tyrimai (COMFORT-I ir COMFORT-II), kuriuose dalyvavo MF (pirmine MF, MF sergant tikrąja policitemija arba MF sergant pirmine trombocitemija)

sirgę pacientai. Į abu tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems palpuojant buvo nustatoma splenomegalija (mažiausiai 5 cm žemiau šonkaulių lanko) ir kurių rizikos kategorija įvertinta kaip vidutinė-2 ar didelė, remiantis Tarptautinės darbo grupės sutartiniais kriterijais (angl. *International Working Group (IWG) Consensus Criteria*). Pradinė ruksolitinibo dozė buvo parenkama pagal trombocitų skaičių. Pacientai, kurių trombocitų skaičius ≤ 100 000/mm^3, nebuvo įtraukiami į COMFORT tyrimus, tačiau 69 pacientai buvo įtraukti į EXPAND tyrimą - Ib fazės, atvirą, dozės nustatymo tyrimą MF pacientams (pirmine MF, MF sergant tikrąja policitemija arba MF sergant pirmine trombocitemija) ir esant pradiniam trombocitų skaičiui ≥ 50 000 ir < 100 000/mm^3.

COMFORT-I tyrimas buvo dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 309 pacientai; šiems pacientams negalėjo būti skiriamas prieinamas gydymas arba jiems buvo nustatytas atsparumas turimiems gydymo metodams . Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis ir vertinant atlikus magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ar kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimus, dalis.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: laikotarpio, kai blužnies tūris išliko sumažėjęs ≥ 35 % nuo pradinės reikšmės, trukmė; pacientų, kuriems bendrasis ligos simptomų įvertinimo balas sumažėjo ≥ 50 %, dalis ir bendrojo ligos simptomų įvertinimo balo pokytis, vertinant pagal modifikuotos MF simptomų vertinimo skalės (angl. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form - MFSAF*) v2.0 dienyną nuo pradinės reikšmės iki 24 savaitės įvertinimo; bei bendrojo išgyvenimo dažnis.

COMFORT-II tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 219 pacientų. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į dvi grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo skiriama ruksolitinibo arba geriausias prieinamas gydymas. Geriausią prieinamą gydymą gavusiųjų grupėje 47 % pacientų buvo skiriama hidroksikarbamido, o 16 % pacientų - gliukokortikoidų. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 48 savaičių nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis ir vertinant atlikus MRT ar KT tyrimus, dalis.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis, dalis bei laikotarpio, kai blužnies tūris išliko sumažėjęs ≥ 35 % nuo pradinės reikšmės, trukmė.

COMFORT-I ir COMFORT-II tyrimuose dalyvavusių pacientų pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės tiriamosiose grupėse buvo panašūs.

8 lentelė Pacientų, kuriems nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis po 24 savaičių COMFORT-I tyrimo metu ir po 48 savaičių COMFORT-II tyrimo metu, procentinė dalis (ITT populiacijos duomenys)

	COMFORT-I tyrimas		COMFORT-II tyrimas	
	Ruksolitinibas (N = 155)	Placebas (N = 153)	Ruksolitinibas (N = 144)	Geriausias prieinamas gydymas (N = 72)
Vertinimo laikotarpis	24-oji savaitė		48-oji savaitė	
Pacientų, kuriems blužnies tūris sumažėjo ≥ 35 %, kiekis (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % pasikliautinumo intervalas	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	

Reikšmingai didesnei pacientų daliai ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis (žr. 8 lentelę), nepriklausomai nuo JAK2V617F mutacijos buvimo ar nebuvimo (žr. 9 lentelę), taip pat nepriklausomai nuo ligos tipo (pirminė MF, MF sergant tikrąja policitemija ar MF sergant pirmine trombocitemija).

9 lentelė Pacientų, kuriems nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis, procentinė dalis pagal JAK mutacijų nustatymą (saugumo duomenys)

	COMFORT-I tyrimas				COMFORT-II tyrimas			
	Ruksolitinibas		Placebas		Ruksolitinibas		Geriausias prieinamas gydymas	
JAK mutacijos nustatymas	Teig. (N = 113) n (%)	Neig. (N = 40) n (%)	Teig. (N = 121) n (%)	Neig. (N = 27) n (%)	Teig. (N = 110) n (%)	Neig. (N = 35) n (%)	Teig. (N = 49) n (%)	Neig. (N = 20) n (%)
Pacientų, kuriems blužnies tūris sumažėjo ≥ 35 %, kiekis (%)	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Vertinimo laikotarpis	Po 24 savaičių				Po 48 savaičių			

Tikimybė, kad pacientui skiriant gydymą ruksolitinibu bent 24 savaites išliks atsakas (≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas), COMFORT-I tyrime buvo 89 %, o COMFORT-II tyrime buvo 87 %; 52 % pacientų šis blužnies sumažėjimas COMFORT-II tyrimo metu išliko bent 48 savaites.

COMFORT-I tyrimo metu 45,9 % ruksolitinibo vartojusių pacientų nustatytas bendrojo ligos simptomų įvertinimo balo (vertinant pagal MFSAF v2.0 dienyną) sumažėjimas ≥ 50 % nuo pradinės reikšmės iki 24 savaitės įvertinimo, lyginant su 5,3 % placebo grupės pacientų ($p < 0,0001$ naudojant *chi*-kvadrato tyrimo metodą). Naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną nustatytos bendrosios sveikatos būklės pokyčio iki 24-osios savaitės vidurkis buvo +12,3 balų ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje ir -3,4 balo placebo grupėje ($p < 0,0001$).

COMFORT-I tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 34,3 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 27,1 %, palyginus su 35,1 % dažniu placebo grupei priskirtų pacientų tarpe; RS 0,687; 95 % PI 0,459, 1,029; $p = 0,0668$).

COMFORT-I tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 61,7 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 44,5 % (69 iš 155 pacientų), palyginus su 53,2 % (82 iš 154 pacientų) dažniu placebo grupei priskirtų pacientų tarpe. Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje 33 % sumažėjo mirčių atvejų rizika lyginant su placebo grupe (RS 0,69; 95 % PI 0,50; 0,96; $p = 0,025$).

COMFORT-II tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 34,7 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 19,9 %, palyginus su 30,1 % dažniu geriausio prieinamo gydymo (GPG) grupei priskirtų pacientų tarpe; RS 0,48; 95 % PI 0,28; 0,85; $p = 0,009$. Abiejuose tyrimuose mažesnis mirčių dažnis nurodytas ruksolitinibo vartojusiųjų grupėse daugiausia buvo nulemtas sergančių tikrąja policitemija ir pirmine trombocitemija pogrupių duomenų.

COMFORT-II tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 55,9 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 40,4 % (59 iš 146 pacientų), palyginus su 47,9 % (35 iš 73 pacientų) dažniu geriausio prieinamo gydymo (GPG) grupei priskirtų pacientų tarpe. Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje 33 % sumažėjo mirčių atvejų rizika lyginant su GPG grupe (RS 0,67; 95 % PI 0,44; 1,02; $p = 0,062$).

Tikrąja policitemija sergantys pacientai
Atliktas atsitiktinių imčių, atvirasis, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, III fazės tyrimas (RESPONSE), kuriame dalyvavo 222 TP sergantys pacientai; šiems pacientams buvo nustatytas atsparumas hidroksikarbamidui arba jie netoleravo šio vaistinio preparato, ir tai buvo nustatyta remiantis Europos leukemijos grupės (angl. *European Leukemia Net*) tarptautinės darbo grupės paskelbtaisiais kriterijais. 110 pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirtas vartoti ruksolitinibas, o 112 pacientų buvo skiriamas GPG. Pradinė ruksolitinibo dozė buvo po 10 mg du kartus per parą. Vėliau atskiriems pacientams dozė buvo koreguojama individualiai, atsižvelgiant į toleravimą ir veiksmingumą bei didinant iki didžiausios po 25 mg du kartus per parą dozės. GPG buvo parenkamas tyrėjo sprendimu kiekvienam pacientui atskirai, o GPG grupės pacientams galėjo būti skiriama hidroksikarbamido (59,5 %), interferono ar pegiliuoto interferono (11,7 %), anagrelido (7,2 %), pipobromano (1,8 %) arba būklė galėjo būti tik stebima (15,3 %).

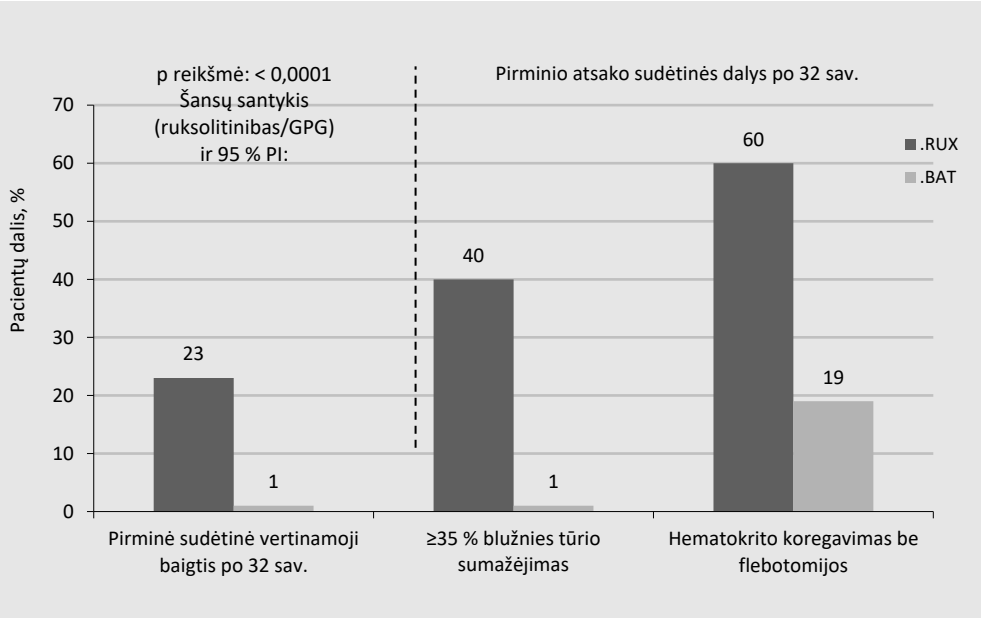
Pradiniai pacientų demografiniai rodikliai ir ligos ypatybės abejose grupėse buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 60 metų (svyravo nuo 33 metų iki 90 metų). Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje TP diagnozė buvo nustatyta vidutiniškai prieš 8,2 metų ir šiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas hidroksikarbamidu (kai gydymo trukmės mediana buvo maždaug 3 metai). Daugeliui pacientų (> 80 %) per paskutiniąsias 24 savaites iki įtraukimo į tyrimą buvo atliktos mažiausiai dvi flebotomijos. Palyginamųjų ilgalaikio išgyvenimo ir ligos komplikacijų dažnio duomenų neturima.

Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems nereikėjo atlikti flebotomijos (dėl hematokrito koregavimo) bei kuriems pasiektas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki 32-osios savaitės, dalis. Flebotomijos atlikimo poreikis buvo apibrėžiamas kaip patvirtintas hematokrito (HCT) rodiklis > 45 %, t. y., bent 3 procentiniais punktais didesnis nei tyrimo pradžioje nustatytas HCT, arba patvirtintas HCT rodiklis > 48 % (priklausomai nuo to, kuris rodiklis buvo mažesnis). Svarbiausiosios antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: pacientų, kuriems pasiekta pirminė vertinamoji baigtis ir kuriems po 48 savaičių nenustatyta ligos progresavimo, dalis bei pacientų, kuriems po 32 savaičių nustatyta visiška hematologinė remisija, dalis.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas ir didesnei pacientų daliai ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje buvo pasiekta pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis bei pasiektas kiekvienas jos komponentas atskirai. Reikšmingai didesnei ruksolitinibo vartojusių pacientų daliai (23 %) nustatytas pirminis atsakas (p < 0,0001), lyginant su GPG gavusiųjų grupe (0,9 %). Hematokrito rodiklis buvo sukoreguotas 60 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 18,8 % pacientų GPG grupėje, o ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas pasiektas 40 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 0,9 % pacientų GPG grupėje (žr. 1 pav.).

Abi svarbiausiosios antrinės vertinamosios baigtys taip pat buvo pasiektos. Pacientų, kuriems pasiekta visiška hematologinė remisija, dalis buvo 23,6 % ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 8,0 % pacientų GPG grupėje (p = 0,0013), o pacientų, kuriems po 48 savaičių nustatytas ilgalaikis pirminis atsakas, dalis buvo 20 % ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje bei 0,9 % GPG grupėje (p < 0,0001).

1 pav. Pacientai, kuriems po 32 savaičių nustatyta pirminė vertinamoji baigtis ir abi šios vertinamosios baigties sudėtinės dalys



Ligos simptomų įtaka buvo vertinama naudojant elektroninio pacientų dienyno MPN-SAF formos (kurią sudarė 14 klausimų) bendrojo simptomų balo (BSB) įvertinimą. Po 32 savaičių 49 % ir 64 % ruksolitinibo vartojusių pacientų nustatytas ≥ 50 % balo sumažėjimas, atitinkamai, BSB-14 ir BSB-5 skalėse, lyginant su tik 5 % ir 11 % pacientų GPG grupėje.

Gydymo naudos pojūtis buvo vertinamas naudojant Bendrojo pacientų įspūdžio apie pokyčius klausimyną (angl. *Patient Global Impression of Change – PGIC*). 66 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 19 % pacientų GPG grupėje, nurodė būklės pagerėjimą jau po keturių savaičių nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Gydymo naudos pojūčio įvertinimo pagerėjimas po 32 savaičių taip pat buvo didesnis ruksolitinibo vartojusiųjų tarpe (78 % lyginant su 33 %).

Papildomos RESPONSE tyrimo analizės, skirtos įvertinti ilgalaikį atsaką, buvo atliktos 80 savaitę ir 256 savaitę po atsitiktinės atrankos. Iš 25 pacientų, kuriems 32-ąją savaitę buvo pasiektas pirminis atsakas, ligos progresavimas 3 pacientams buvo nustatytas 80-ąją savaitę, o 6 pacientams – 256-ąją savaitę. Tikimybė, kad atsakas išliks nuo 32-osios savaitės iki 80-osios ar 256-osios savaitės buvo atitinkamai 92 % ir 74 % (žr. 10 lentelę).

10 lentelė Pirminio atsako išlikimo trukmė RESPONSE tyrimo duomenimis

	32 savaitės	80 savaičių	256 savaitės
Pirminis atsakas, pasiektas 32-ąją savaitę* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/t	n/t
Pacientai, kuriems išliko pirminis atsakas	n/t	22/25	19/25
Tikimybė išlikti pirminiam atsakui	n/t	92 %	74 %
* Pagal pirminio atsako sudėtinių vertinamųjų baigčių kriterijus: pacientams nereikėjo atlikti flebotomijos (dėl hematokrito koregavimo) bei pasiektas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas nuo pradinių reikšmių. n/t – netaikoma.			

Antrojo atsitiktinės atrankos, atviro, aktyviai kontroliuojamo IIIb fazės klinikinio tyrimo (RESPONSE 2) metu dalyvavo 149 TP sergantys pacientai, kurie buvo atsparūs arba netoleravo

hidroksišlapalo, tačiau kuriems palpuojant nebuvo nustatyta splenomegalija. Pirminė vertinamoji baigtis apibrėžta kaip pacientų dalis, kuriems nereikėjo atlikti flebotomijos (dėl hematokrito koregavimo) po 28 savaičių (62,2 % ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 18,7 % GPG grupėje). Antrinė vertinamoji baigtis apibrėžta kaip pacientų dalis, kuriems pasiekta visiška hematologinė remisija po 28 savaičių (23,0 % ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 5,3 % pacientų GPG grupėje).

Transplantato prieš šeimininką liga
Atlikti du atsitiktinių imčių, III fazės, atvirieji, daugiacentriai klinikiniai tyrimai, siekiant įvertinti ruksolitinibo poveikį 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ūmine TpŠL (REACH2 tyrimas) arba lėtine TpŠL (REACH3 tyrimas), po to, kai jiems buvo atlikta alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (aloKLT) ir kai jiems nustatytas nepakankamas atsakas gydant kortikosteroidais ir (arba) kitu sisteminio poveikio gydymu. Pradinė ruksolitinibo dozė buvo po 10 mg du kartus per parą.

Ūminė transplantato prieš šeimininką liga
REACH2 tyrimo metu 309 pacientai, kuriems buvo nustatyta II, III arba IV laipsnių kortikosteroidams atspari ūminė TpŠL, atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti ruksolitinibo arba GPG. Pacientai buvo stratifikuojami pagal randomizacijos metu nustatytą ūminės TpŠL sunkumą. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas tuomet, kai pacientų liga progresavo po bent 3 dienų gydymo, nebuvo pasiekiamas atsakas per 7 dienas arba jiems nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo.

GPG buvo pasirenkamas tyrėjo kiekvienam pacientui individualiai, ir kaip GPG buvo galima skirti antitimocitinį globuliną, ekstrakorporinę fotoferezę, mezenchimines stromos ląsteles (MSC), nedidelę metotreksato (MTX) dozę, mikofenolato mofetilį (MMF), mTOR inhibitorių (everolimuzą ar sirolimuzą), etanerceptą arba infliksimabą.

Be ruksolitinibo arba GPG pacientams buvo galima atlikti įprastinę alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją, skirti palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Ruksolitinibo buvo paskirta tęsiant gydymą kortikosteroidais ir (arba) kalcineurino inhibitoriais (KNI), pavyzdžiui, ciklosporinu ar takrolimuzu, ir (arba) vietiniais ar įkvepiamaisiais kortikosteroidais, laikantis vietinių rekomendacijų.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems ūminei TpŠL gydyti anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio poveikio gydymas (kitoks nei kortikosteroidais ir KNI). Tyrimo laikotarpiu be kortikosteroidų ir KNI buvo leidžiama tęsti gydymą anksčiau paskirtu sisteminio poveikio vaistiniu preparatu nuo ūminės TpŠL (tik tokiu atveju, jei jis buvo skiriamas ūminės TpŠL profilaktikai, t. y. pradėtas vartoti prieš nustatant ūminės TpŠL diagnozę), vadovaujantis įprastine klinikine praktika.

Po 28 dienų pacientams GPG galėjo būti keičiamas į gydymą ruksolitinibu, jeigu jie atitiko toliau išvardytus kriterijus:
- 28-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas pagal pagrindinės vertinamosios baigties apibrėžimą (visiškas atsakas [VA] arba dalinis atsakas [DA]); ARBA
- vėlesniu laikotarpiu buvo prarastas atsakas ir pacientai atitiko ligos progresavimo, mišraus atsako ar atsako nebuvimo kriterijus bei dėl to būtų būtina skirti naują papildomą sisteminio poveikio imunosupresantą ūminei TpŠL gydyti; IR
- nebuvo nustatyta lėtinės TpŠL požymių ar simptomų.

Nustačius atsaką į gydymą, po 56-osios dienos vizito buvo leidžiama pacientams mažinti ruksolitinibo dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Abejose tiriamosiose grupėse pradiniai demografiniai pacientų duomenys ir ligos ypatybės buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 12 iki 73 metų). Tarp tiriamųjų asmenų buvo 2,9 % paauglių, 59,2 % vyriškosios lyties ir 68,9 % baltaodžių pacientų. Daugeliui į tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga.

Ūminės TpŠL sunkumas ruksolitinibo ir GPG grupėse buvo toks: II laipsnio atitinkamai 34 % ir 34 % pacientų, III laipsnio atitinkamai 46 % ir 47 % pacientų, o IV laipsnio atitinkamai 20 % ir 19 % pacientų.

Nepakankamo atsako kortikosteroidams priežastys ruksolitinibo ir GPG grupėse pacientams buvo tokios: i) nebuvo pasiekiamas atsakas per 7 dienas gydant kortikosteroidais (atitinkamai 46,8 % ir 40,6 %), ii) nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo (atitinkamai 30,5 % ir 31,6 %) arba iii) liga progresavo po bent 3 dienų gydymo (atitinkamai 22,7 % ir 27,7 %).

Tarp visų pacientų dažniausiai ūminės TpŠL pažeisti organai buvo tokie: oda (54,0 %) ir apatinė viršKinimo trakto dalis (68,3 %). Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje didesnei daliai pacientų ūminė TpŠL pažeidė odą (60,4 %) ir kepenis (23,4 %), lyginant su GPG grupės pacientais (odos pažaida: 47,7 %; kepenų pažaida: 16,1 %).

Dažniausiai anksčiau skirti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai ūminei TpŠL gydyti buvo kortikosteroidų ir KNI derinys (49,4 % pacientų ruksolitinibo grupėje ir 49,0 % pacientų GPG grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD) 28-ąją dieną, apibrėžiamas kaip pacientų dalis kiekvienoje tiriamojoje grupėje, kuriems pasiektas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA) be papildomo sisteminio poveikio gydymo poreikio ligos progresavimui gydyti, mišrus atsakas arba nepasiektas atsakas, vertinant tyrėjo sprendimu pagal *Harris et al.* (2016) kriterijus.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems buvo pasiektas VA arba DA 28-ąją dieną ir VA arba DA išliko iki 56-osios dienos.

REACH2 tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas. BAD rodmuo 28-ąją gydymo dieną buvo didesnis ruksolitinibo grupėje (62,3 %), lyginant su GPG grupe (39,4 %). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (stratifikuoto *Cochrane-Mantel-Haenszel* testo $p < 0,0001$, dvikryptis; šansų santykis: 2,64; 95 % PI: 1,65; 4,22).

Be to, ruksolitinibo grupėje didesnei pacientų daliai pasiektas visiškas atsakas (34,4 %), lyginant su GPG grupe (19,4 %).

28-ąją dieną nustatytas BAD rodmuo buvo 76 % II laipsnio TpŠL, 56 % III laipsnio TpŠL ir 53 % IV laipsnio TpŠL sirgusiems pacientams ruksolitinibo grupėje bei 51 % II laipsnio TpŠL, 38 % III laipsnio TpŠL ir 23 % IV laipsnio TpŠL sirgusiems pacientams GPG grupėje.

Tarp tų ruksolitinibo ir GPG grupių pacientų, kuriems 28-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas, atitinkamai 2,6 % ir 8,4 % buvo nustatytas ligos progresavimas.

Bendrieji tyrimo rezultatai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė Bendrasis atsako dažnis 28-ąją dieną REACH2 tyrimo duomenimis

	Ruksolitinibas N = 154		**GPG N = 155**	
	n (%)	**95 % PI**	**n (%)**	**95 % PI**
Bendrasis atsakas	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
Šansų santykis (95 % PI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p reikšmė (dvikryptė)	$p < 0,0001$			
Visiškas atsakas	53 (34,4)		30 (19,4)	
Dalinis atsakas	43 (27,9)		31 (20,0)	

Atlikus pagrindinę duomenų analizę nustatyta, kad tyrimo metu buvo pasiekta jo svarbiausioji vertinamoji baigtis. Ilgalaikis BAD rodmuo 56-ąją dieną buvo 39,6 % (95 % PI: 31,8; 47,8)

ruksolitinibo grupėje ir 21,9 % (95 % PI: 15,7; 29,3) GPG grupėje. Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (šansų santykis: 2,38; 95 % PI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). Pacientų dalis, kuriems pasiektas VA, buvo 26,6 % ruksolitinibo grupėje, lyginant su 16,1 % GPG grupėje. Iš viso 49 pacientai (31,6 %), kurie tyrimo pradžioje atsitiktine tvarka buvo priskirti GPG grupei, buvo pervesti į ruksolitinibo grupę.

Lėtinė transplantato prieš šeimininką liga
REACH3 tyrimo metu 329 pacientai, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki kortikosteroidams atspari lėtinė TpŠL, atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta ruksolitinibo arba GPG. Pacientai buvo stratifikuojami pagal randomizacijos metu nustatytą lėtinės TpŠL sunkumą. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas tuomet, kai pacientams po 7 dienų nebuvo pasiekiamas atsakas ar liga progresavo, arba liga tęsėsi 4 savaites, arba du kartus nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo.

GPG buvo pasirenkamas tyrėjo kiekvienam pacientui individualiai, ir kaip GPG buvo galima skirti ekstrakorporinę fotoferezę, nedidelę metotreksato (MTX) dozę, mikofenolato mofetilį (MMF), mTOR inhibitorių (everolimuzą ar sirolimuzą), infliksimabą, rituksimabą, pentostatiną, imatinibą arba ibrutinibą.

Be ruksolitinibo arba GPG pacientams buvo galima atlikti įprastinę alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją, skirti palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Buvo leidžiama tęsti gydymą kortikosteroidais ir KNI, pavyzdžiui, ciklosporinu ar takrolimuzu, bei vietiniais ar įkvepiamaisiais kortikosteroidais, laikantis vietinių rekomendacijų.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems lėtinei TpŠL gydyti anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio poveikio gydymas (kitoks nei kortikosteroidais ir [arba] KNI). Tyrimo laikotarpiu be kortikosteroidų ir KNI buvo leidžiama tęsti gydymą anksčiau paskirtu sisteminio poveikio vaistiniu preparatu nuo lėtinės TpŠL (tik tokiu atveju, jei jis buvo skiriamas lėtinės TpŠL profilaktikai, t. y. pradėtas vartoti prieš nustatant lėtinės TpŠL diagnozę), vadovaujantis įprastine klinikine praktika.

169-ąją dieną ar vėliau pacientams GPG galėjo būti keičiamas į gydymą ruksolitinibu, nustačius ligos progresavimą, mišrų atsaką arba nepakitusį atsaką, o taip pat dėl toksinio GPG poveikio arba dėl lėtinės TpŠL paūmėjimo.

Vaistinio preparato veiksmingumas pacientams, kuriems būklė pakito iš aktyvios ūminės TpŠL į lėtinę TpŠL be kortikosteroidų ir kitokio sisteminio poveikio gydymo nutraukimo, nežinomas. Vaistinio preparato veiksmingumas ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems pacientams po donorinių limfocitų infuzijos (DLI) bei pacientams, kurie netoleravo gydymo steroidais, nežinomas.

169-ąją vizito dieną buvo leidžiama pacientams mažinti ruksolitinibo dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Abejose tiriamosiose grupėse pradiniai demografiniai pacientų duomenys ir ligos ypatybės buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 49 metai (svyravo nuo 12 iki 76 metų). Tarp tiriamųjų asmenų buvo 3,6 % paauglių, 61,1 % vyriškosios lyties ir 75,4 % baltaodžių pacientų. Daugeliui į tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga.

Abejose tiriamosiose grupėse kortikosteroidams atsparios lėtinės TpŠL sunkumas (diagnozės nustatymo metu) buvo panašus: 41 % ir 45 % pacientų nustatyta vidutinio sunkumo liga bei 59 % ir 55 % pacientų nustatyta sunki liga, atitinkamai ruksolitinibo ir GPG grupėse.

Nepakankamo atsako kortikosteroidams priežastys ruksolitinibo ir GPG grupėse pacientams buvo tokios: i) nebuvo pasiekiamas atsakas arba liga progresavo po bent 7 dienų gydymo kortikosteroidais, skiriant 1 mg/kg per parą prednizonui ekvivalentišką dozę (atitinkamai 37,6 % ir 44,5 %), ii) liga tęsėsi 4 savaites, skiriant 0,5 mg/kg per parą dozę (atitinkamai 35,2 % ir 25,6 %), arba iii) pacientams nebuvo įmanoma nutraukti kortikosteroido vartojimo (atitinkamai 27,3 % ir 29,9 %).

Tarp visų pacientų oda ir plaučiai buvo pažeisti atitinkamai 73 % ir 45 % pacientų ruksolitinibo grupėje, lyginant su 69 % ir 41 % pacientų GPG grupėje.

Dažniausiai anksčiau skirti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai lėtinei TpŠL gydyti buvo vien kortikosteroidai (43 % pacientų ruksolitinibo grupėje ir 49 % pacientų GPG grupėje) bei kortikosteroidų ir KNI derinys (41 % pacientų ruksolitinibo grupėje ir 42 % pacientų GPG grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BAD rodmuo 169-ąją dieną, apibrėžiamas kaip pacientų dalis kiekvienoje tiriamojoje grupėje, kuriems pasiektas VA arba DA be papildomo sisteminio poveikio gydymo poreikio ligos progresavimui gydyti, mišrus atsakas arba nepasiektas atsakas, vertinant tyrėjo sprendimu pagal Nacionalinio sveikatos instituto (angl. *National Institutes of Health*; NIH) kriterijus.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be gydymo nesėkmės (angl. *failure free survival*; FFS), t. y. sudėtinės laiko baigties iki reiškinio pasireiškimo rodmuo, kuris apima anksčiausiai pasireiškusį iš toliau nurodytų reiškinių: i) gretutinės ligos paūmėjimą ar recidyvą arba mirtį dėl gretutinės ligos, ii) mirtį ne dėl ligos paūmėjimo, arba iii) kito papildomo sisteminio poveikio gydymo nuo lėtinės TpŠL paskyrimą.

REACH3 tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas. Atlikus pagrindinę duomenų analizę (analizuoti iki 2020 m. gegužės 8 d. surinkti duomenys) nustatyta, kad BAD rodmuo 24-ąją savaitę buvo didesnis ruksolitinibo grupėje (49,7 %), lyginant su GPG grupe (25,6 %). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (stratifikuoto *Cochrane-Mantel-Haenszel* testo $p < 0,0001$, dvikryptis; šansų santykis: 2,99; 95 % PI: 1,86; 4,80). Tyrimo rezultatai pateikiami 12 lentelėje.

Tarp tų ruksolitinibo ir GPG grupių pacientų, kuriems 169-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas, atitinkamai 2,4 % ir 12,8 % buvo nustatytas ligos progresavimas.

12 lentelė Bendrasis atsako dažnis 169-ąją dieną REACH3 tyrimo duomenimis

	Ruksolitinibas N = 165		**GPG N = 164**	
	n (%)	**95 % PI**	**n (%)**	**95 % PI**
Bendrasis atsakas	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
Šansų santykis (95 % PI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p reikšmė (dvikryptė)	p < 0,0001			
Visiškas atsakas	11 (6,7)		5 (3,0)	
Dalinis atsakas	71 (43,0)		37 (22,6)	

Analizuojant antrinę vertinamąją baigtį, t. y. FFS rodmenį, nustatyta statistiškai reikšmingai 63 % mažesnė rizika ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su GPG grupe (RS: 0,370; 95 % PI: 0,268; 0,510; $p < 0,0001$). Po 6 mėnesių daugelis FFS reiškinių buvo įvertinti kaip „kito papildomo sisteminio poveikio gydymo nuo lėtinės TpŠL paskyrimas arba pridėjimas“ (šio reiškinio tikimybė buvo 13,4 % ir 48,5 % atitinkamai ruksolitinibo ir GPG grupėse). Reiškinių „pagrindinės ligos recidyvas“ ir „mirtis ne dėl ligos paūmėjimo“ rezultatai buvo 2,46 % ir 2,57 % bei 9,19 % ir 4,46 % atitinkamai ruksolitinibo ir GPG grupėse. Nebuvo nustatyta kumuliacinių dažnių skirtumų tarp tiriamųjų grupių, kai buvo analizuojamos tik mirtys ne dėl ligos paūmėjimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinį vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra ruksolitinibo, tyrimų su visais MF ir TP sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis. TpŠL sergantiems vyresniems kaip 2 metų vaikams ruksolitinibo saugumas ir veiksmingumas yra pagrįsti atsitiktinių imčių III fazės tyrimų REACH2 ir REACH3 bei atvirųjų vienos šakos II fazės tyrimų REACH4 ir REACH5 duomenimis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Vienos grupės duomenys neleidžia išskirti ruksolitinibo poveikio bendram veiksmingumui.

Ūminė transplantato prieš šeimininką liga
REACH4 tyrimo metu 45 vaikams, kuriems buvo nustatyta II, III arba IV laipsnių ūminė TpŠL, buvo paskirtas ruksolitinibas ir kortikosteroidai +/- KNI. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ruksolitinibo saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką. Pacientai buvo įtraukiami į 4 grupes, atsižvelgiant į jų amžių (1-oji [nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų, N = 18], 2-oji [nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, N = 12], 3-ioji [nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, N = 15] ir 4-oji [nuo ≥ 28 dienų iki < 2 metų, N = 0]). Tirtos vaistinio preparato dozės buvo skirtos po 10 mg du kartus per parą 1-ajai grupei, 5 mg du kartus per parą 2-ajai grupei ir 4 mg/m^2 du kartus per parą 3-ajai grupei, o pacientai buvo gydyti 24 savaites arba iki gydymo nutraukimo. < 12 metų vaikams ruksolitinibo buvo skiriamas kaip 5 mg tabletės arba kaip kapsulės / geriamasis tirpalas.

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kortikosteroidams atspari liga arba kurie anksčiau nebuvo gydyti. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas pagal gydymo įstaigos kriterijus arba gydytojo sprendimu, jeigu gydymo įstaigoje nebuvo nustatyta šių kriterijų, o pacientams iki įtraukimo į tyrimą be kortikosteroidų galėjo būti skirtas ne daugiau kaip vienas papildomas sisteminio poveikio ūminės TpŠL gydymo būdas. Pacientai buvo laikomi anksčiau negydytais tuomet, kai jiems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio ūminės TpŠL gydymo būdas (išskyrus daugiausia 72 valandų trukmės ankstesnį gydymą sisteminio poveikio metilprednizolonu arba ekvivalentišku kortikosteroidu po ūminės TpŠL nustatymo). Kartu su ruksolitinibo pacientams buvo skiriamas gydymas sisteminio poveikio kortikosteroidu ir (arba) KNI (ciklosporinu ar takrolimuzu), o taip pat buvo leidžiamas gydymas vietinio poveikio kortikosteroidais laikantis gydymo įstaigos rekomendacijų. REACH4 tyrimo metu 40 pacientų (88,9 %) kartu buvo skirtas gydymas KNI. Pacientams taip pat galėjo būti taikoma įprastinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Ruksolitinibo skyrimas buvo nutraukiamas, jeigu 28-ąją dieną nebuvo nustatoma atsako į ūminės TpŠL gydymą.

Po 56-osios dienos vizito ruksolitinibo dozę buvo leidžiama laipsniškai mažinti ir jo vartojimą nutraukti.

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientai sudarė atitinkamai 62,2 % (n = 28) ir 37,8 % (n = 17) visų pacientų. Iš viso 27 pacientams (60,0 %) buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga, dažniausia leukemija (26 pacientams, 57,8 %). Tarp 45 vaikų, kurie buvo įtraukti į REACH4 tyrimą, 13 pacientų (28,9 %) buvo nustatyta anksčiau negydyta ūminė TpŠL, o 32 pacientams (71,1 %) buvo nustatyta kortikosteroidams atspari ūminė TpŠL. Tyrimo pradžioje 64,4 % pacientų nustatyta II laipsnio, 26,7 % pacientų – III laipsnio, o 8,9 % pacientų – IV laipsnio ūminė TpŠL.

REACH4 tyrimo duomenimis, bendrasis atsako dažnis (BAD) 28-ąją dieną (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis) buvo 84,4 % (90 % PI: 72,8; 92,5) visiems pacientams, o VA pasiektas 48,9 % pacientų ir DA pasiektas 35,6 % pacientų. Vertinant atskirai pagal anksčiau skirto gydymo grupes, BAD rodmuo 28-ąją dieną buvo 90,6 % kortikosteroidams atsparia (SR) liga sirgusiems pacientams.

Iki 56-osios dienos išliekančio BAD dažnis (svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip pacientų dalis, kuriems buvo pasiektas VA arba DA 28-ąją dieną ir VA arba DA išliko iki 56-osios dienos) buvo 66,7 % visų REACH4 tyrime dalyvavusių pacientų tarpe ir 68,8 % kortikosteroidams atsparia liga sirgusiems pacientams.

Lėtinė transplantato prieš šeimininką liga
REACH5 tyrimo metu 45 vaikams, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki lėtinė TpŠL, buvo paskirtas ruksolitinibas ir kortikosteroidai +/- KNI. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ruksolitinibo saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką. Pacientai buvo įtraukiami į 4 grupes, atsižvelgiant į jų amžių (1-oji [nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų, N = 22], 2-oji [nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, N = 16], 3-ioji [nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, N = 7] ir 4-oji [nuo ≥ 28 dienų iki < 2 metų, N = 0]). Tirtos vaistinio preparato dozės buvo skirtos po 10 mg du kartus per parą 1-ajai grupei, 5 mg du kartus per parą 2-ajai grupei ir 4 mg/m^2 du kartus per parą 3-ajai grupei, o pacientai buvo gydyti 39 ciklus (156 savaites)

arba iki gydymo nutraukimo. < 12 metų vaikams ruksolitinibo buvo skiriamas kaip 5 mg tabletės arba kaip geriamasis tirpalas.

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kortikosteroidams atspari liga arba kurie anksčiau nebuvo gydyti. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas pagal gydymo įstaigos kriterijus arba gydytojo sprendimu, jeigu gydymo įstaigoje nebuvo nustatyta šių kriterijų, o pacientams iki įtraukimo į tyrimą be kortikosteroidų galėjo būti skirtas papildomas sisteminio poveikio lėtinės TpŠL gydymo būdas. Pacientai buvo laikomi anksčiau negydytais tuomet, kai jiems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio lėtinės TpŠL gydymo būdas (išskyrus daugiausia 72 valandų trukmės ankstesnį gydymą sisteminio poveikio metilprednizolonu arba ekvivalentišku kortikosteroidu po lėtinės TpŠL nustatymo). Kartu su ruksolitinibu pacientams toliau buvo skiriamas gydymas sisteminio poveikio kortikosteroidu ir (arba) KNI (ciklosporinu ar takrolimuzu), o taip pat buvo leidžiamas gydymas vietinio poveikio kortikosteroidais laikantis gydymo įstaigos rekomendacijų. REACH5 tyrimo metu 23 pacientams (51,1 %) kartu buvo skirtas gydymas KNI. Pacientams taip pat galėjo būti taikoma įprastinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Ruksolitinibo skyrimas buvo nutraukiamas, jeigu 169-ąją dieną nebuvo nustatoma atsako į lėtinės TpŠL gydymą.

Po 169-osios dienos vizito buvo leidžiama pacientams laipsniškai mažinti ruksolitinibo dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientai sudarė atitinkamai 64,4 % (n = 29) ir 35,6 % (n = 16) visų pacientų, o 30 pacientų (66,7 %) iki transplantacijos buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga, dažniausia leukemija (27 pacientams, 60 %).

Tarp 45 vaikų, kurie buvo įtraukti į REACH5 tyrimą, 17 pacientų (37,8 %) buvo nustatyta anksčiau negydyta lėtinė TpŠL, o 28 pacientams (62,2 %) buvo nustatyta kortikosteroidams atspari lėtinė TpŠL. 62,2 % pacientų nustatyta sunki liga, o 37,8 % pacientų nustatyta vidutinio sunkumo liga. Trisdešimt vienam pacientui (68,9 %) buvo pažeista oda, aštuoniolikai pacientų (40 %) buvo pažeista burnos ertmė, o keturiolikai pacientų (31,1 %) buvo pažeisti plaučiai.

REACH5 tyrimo duomenimis, BAD rodmuo 169-ąją dieną (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis) buvo 40 % (90 % PI: 27,7; 53,3) visiems tyrime dalyvavusiems vaikams ir 39,3 % kortikosteroidams atsparia liga sirgusiems pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ruksolitinibas priskiriamas 1-osios klasės medžiagoms pagal biofarmacinių vaistinių preparatų klasifikacijos sistemą (BCS), jam būdingas didelis skvarbumas, didelis tirpumas ir greitas skaidymasis. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad per burną pavartojus ruksolitinibo, jis greitai absorbuojamas, o didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro maždaug po 1 valandos nuo dozės vartojimo. Remiantis atlikto žmogaus masės pusiausvyros tyrimo duomenimis, per burną vartojamo ruksolitinibo absorbcija yra 95 % ar didesnė (nustatant ruksolitinibo ar pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu susidarančių jo metabolitų koncentracijas). Skiriant vienkartinę 5-200 mg dozę, vidutinės ruksolitinibo C_{max} ir bendrosios ekspozicijos (AUC) rodiklių reikšmės proporcingai didėjo. Vartojant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, kliniškai reikšmingų ruksolitinibo farmakokinetikos savybių pokyčių nenustatyta. Vaistinio preparato vartojant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, vidutinis C_{max} rodiklis nedaug sumažėjo (24 %), o vidutinis AUC rodiklis beveik nepakito (padidėjo 4 %).

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 75 litrai MF ir TP sergančiųjų organizmuose, 67,5 litro ūmine TpŠL sergančių paauglių ir suaugusiųjų organizmuose bei 60,9 litro lėtine TpŠL sergančių paauglių ir suaugusiųjų organizmuose. Ūmine arba lėtine TpŠL

sergančių vaikų, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP) yra mažesnis kaip 1 m^2, organizmuose vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 30 litrų. Pasiekus kliniškai reikšmingas ruksolitinibo koncentracijas, maždaug 97 % vaistinio preparato susijungia su plazmos baltymais *in vitro* (daugiausia jungiasi su albuminu). Su žiurkėmis atlikto viso kūno autoradiografijos tyrimo duomenimis nustatyta, kad ruksolitinibas pro hematoencefalinį barjerą neprasiskverbia.

Biotransformacija

Ruksolitinibas daugiausia metabolizuojamas CYP3A4 izofermento (> 50 %), taip pat prisideda CYP2C9 izofermentas. Žmogaus kraujo plazmoje daugiausia yra pirminės veikliosios medžiagos, kraujo apytakoje sudarančios 60 % viso su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos kiekio. Kraujo plazmoje yra du svarbiausi aktyvūs metabolitai, kurių kiekis sudaro 25 % ir 11 % pirminės medžiagos AUC rodiklio. Šių metabolitų poveikis sudaro nuo pusės iki penktadalio pirminės medžiagos su JAK susijusio farmakologinio poveikio. Visų veikliųjų metabolitų poveikių suma sudaro 18 % bendrojo ruksolitinibo farmakodinaminio poveikio. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ruksolitinibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 izofermentų, taip pat nėra stiprus CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 izofermentų induktorius. *In vitro* tyrimo duomenimis nustatyta, kad ruksolitinibas gali slopinti P-gp ir BCRP.

Eliminacija

Ruksolitinibo daugiausia eliminuojama jį metabolizavus. Vidutinis ruksolitinibo pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 3 valandos. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems asmenims per burną paskyrus vienkartinę [^{14}C] žymėtą ruksolitinibo dozę nustatyta, kad vaistinio preparato daugiausia eliminuojama jį metabolizavus, o 74 % radioaktyvaus žymėto vaistinio preparato išsiskiria su šlapimu bei 22 % - su išmatomis. Nepakitusios radioaktyvios žymėtos pradinės medžiagos išsiskiria mažiau kaip 1 %.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tyrimų metu skiriant tiek vienkartinę dozę, tiek kartotines dozes, nustatytas nuo dozės priklausantis farmakokinetikos pobūdis.

Ypatingos pacientų grupės

Amžiaus, lyties ir rasės įtaka
Tyrimų su sveikais savanoriais metu nenustatyta jokių svarbių ruksolitinibo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su tiriamųjų asmenų lytimi ir rase.

Populiacinė farmakokinetika
Atlikus populiacinės farmakokinetikos analizę MF sergantiems pacientams, nenustatyta jokio ryšio tarp per burną vartojamo vaistinio preparato klirenso ir pacientų amžiaus ar rasės. Numatomas vaistinio preparato klirensas buvo 17,7 litro per valandą moterims ir 22,1 litro per valandą vyrams, nustatytas 39 % kintamumas skirtingiems MF sergantiems asmenims. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, TP sergantiems pacientams nustatytas vaistinio preparato klirensas buvo 12,7 litro per valandą, taip pat nustatytas 42 % kintamumas skirtingiems asmenims bei nenustatyta jokio ryšio tarp per burną vartojamo vaistinio preparato klirenso ir pacientų lyties, amžiaus ar rasės. Vaistinio preparato klirensas ūmine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems pacientams buvo 10,4 litro per valandą, o lėtine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems pacientams – 7,8 litro per valandą, nustatytas 49 % kintamumas skirtingiems asmenims. Ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems vaikams, kurių KPP yra mažesnis kaip 1 m^2, vaistinio preparato klirensas buvo tarp 6,5 ir 7 litrų per valandą. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, TpŠL sergantiems pacientams nebuvo nustatyta jokio ryšio tarp per burną vartojamo vaistinio preparato klirenso ir pacientų lyties, amžiaus ar rasės. Skiriant po 10 mg du kartus per parą dozę TpŠL sergantiems pacientams, kurių KPP buvo nedidelis, vaistinio preparato ekspozicija padidėjo. Tiriamiesiems asmenims, kurių KPP buvo 1 m^2, 1,25 m^2 ir 1,5 m^2, apskaičiuotoji vidutinė ekspozicija (AUC rodmuo)

buvo atitinkamai 31 %, 22 % ir 12 % didesnė nei nustatytoji tipiškam suaugusiam pacientui (KPP 1,79 m^2).

Vaikų populiacija
Ruksolitinibo farmakokinetinės savybės < 18 metų amžiaus vaikų populiacijoje MF ir TP indikacijoms neištirti.

Kaip ir skiriant TpŠL sergantiems suaugusiems pacientams, ruksolitinibo paskyrus per burną TpŠL sergantiems vaikams jis greitai absorbuojamas. 6-11 vaikams skiriant po 5 mg du kartus per parą dozes, buvo pasiekta panaši vaistinio preparato ekspozicija kaip ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiesiems skiriant po 10 mg du kartus per parą dozę, o tai patvirtina ekspozicijos atitikmenis, kurie gauti pritaikius duomenų ekstrapoliaciją. Ekspozicijos atitikmenys rodo, kad 2-5 metų ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems vaikams vaistinio preparato dozė yra po 8 mg/m^2 du kartus per parą.

Ruksolitinibo poveikis ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtas, todėl buvo pritaikytas duomenų modeliavimas, siekiant prognozuoti vaistinio preparato ekspoziciją šiems pacientams, atsižvelgiant į nuo amžiaus priklausomus aspektus jaunesniems pacientams bei remiantis suaugusių pacientų duomenimis.

Remiantis apibendrintais populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems vaikams, ruksolitinibo klirensas mažėjo mažėjant KPP. Duomenis koregavus pagal KPP įtaką nustatyta, kad kiti demografiniai veiksniai, tokie kaip amžius, kūno svoris ir kūno masės indeksas, neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos ruksolitinibo ekspozicijai.

Sutrikusi inkstų funkcija
Inkstų funkcijos rodikliai buvo nustatomi naudojant tiek Dietos modifikavimo sergantiesiems inkstų liga skalę (angl. *Modification of Diet in Renal Disease – MDRD*), tiek šlapimo kreatininą. Paskyrus vienkartinę 25 mg ruksolitinibo dozę, vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši visiems tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas, ir tiems, kurių inkstų funkcija buvo normali. Tačiau ruksolitinibo metabolitų AUC rodiklių plazmoje reikšmės buvo linkusios didėti sunkėjant inkstų funkcijos sutrikimui, o šios reikšmės labiausiai padidėjo tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Nežinoma, ar padidėjusi metabolitų ekspozicija sukelia saugumo problemų. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių). Dozės skyrimas tik dializių atlikimo dienomis sumažina metabolitų ekspoziciją, tačiau mažina ir farmakodinaminį poveikį, ypatingai pasireiškiantį tomis dienomis, kai neatliekamos dializės.

Sutrikusi kepenų funkcija
Paskyrus vienkartinę 25 mg ruksolitinibo dozę pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, vidutinis ruksolitinibo AUC rodiklis tiems pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, padidėjo atitinkamai 87 %, 28 % ir 65 %, lyginant su AUC rodikliu pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Nenustatyta aiškaus ryšio tarp AUC rodiklio ir kepenų funkcijos sutrikimo laipsnio pagal Child-Pugh klasifikaciją. Galutinės vaistinio preparato pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo kepenų funkcijos sutrikimas, pailgėjo lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems asmenims (nuo 4,1 iki 5,0 valandos lyginant su 2,8 valandos). MF ir TP sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozę rekomenduojama mažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 skyrių).

TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nesusijęs su TpŠL, pradinę ruksolitinibo dozę reikia sumažinti 50 %.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ruksolitinibo poveikis buvo vertinamas atlikus farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus bei galimo kancegoriškumo tyrimą.

Kartotinių dozių tyrimų duomenimis nustatyta, kad dėl farmakologinio ruksolitinibo poveikio pirmiausia pažeidžiami organai yra kaulų čiulpai, periferinis kraujas ir limfoidinis audinys. Tyrimų su šunimis metu nustatyta infekcijų pasireiškimo atvejų, kurie paprastai buvo susiję su imuninės sistemos slopinimu. Telemetrijos tyrimo su šunimis metu nustatytas nepageidaujamas kraujospūdžio sumažėjimas ir širdies susitraukimų dažnio padidėjimas, o poveikio žiurkių kvėpavimo sistemai tyrimo metu nustatytas nepageidaujamas minutinio iškvėpimo tūrio sumažėjimas. Tyrimų su šunimis ir žiurkėmis metu nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukeliančios vaistinio preparato koncentracijos ribos (vertinant nesusijungusio vaistinio preparato C_{max} rodiklį) yra, atitinkamai, 15,7 kartų ir 10,4 kartų didesnės nei koncentracijos, susidarančios skiriant didžiausią rekomenduojamą po 25 mg du kartus per parą dozę žmonėms. Tiriant neurofarmakologinį ruksolitinibo poveikį, jokio poveikio nenustatyta.

Su žiurkių jaunikliais atliktų tyrimų duomenimis, ruksolitinibo skyrimas turėjo įtakos augimui ir kaulų rodmenims. Nustatytas sulėtėjęs kaulų augimas, kai buvo skiriamos ≥ 5 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant 7-ąja postnataline diena (atitinka žmogaus naujagimio amžių) ir kai buvo skiriamos ≥ 15 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant 14-ąja ar 21-ąja postnataline diena (atitinka žmogaus naujagimio ar 1-3 metų amžių). Nustatyti lūžiai ir ankstyvos žiurkių jauniklių žūtys, kai buvo skiriamos ≥ 30 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant nuo 7-osios postnatalinės dienos. Remiantis nesusijungusio vaistinio preparato AUC rodmeniu, vaistinio preparato ekspozicija, kai nesukeliama nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level – NOAEL*) žiurkių jaunikliams vaistinio preparato skiriant nuo 7-osios postnatalinės dienos, buvo 0,3 karto, lyginant su susidarančia ekspozicija suaugusiems pacientams, vartojantiems po 25 mg dozę du kartus per parą, tuo tarpu sulėtėjęs kaulų augimas ir lūžiai pasireiškė esant ekspozicijai, kuri lygi atitinkamai 1,5 karto ir 13 kartų didesnei nei susidaranti ekspozicija suaugusiems pacientams, vartojantiems po 25 mg dozę du kartus per parą. Toks poveikis paprastai buvo stipresnis, kai vaistinio preparato postnataliniu laikotarpiu buvo pradedama skirti anksčiau. Išskyrus nustatytą poveikį kaulų vystymuisi, kitoks ruksolitinibo poveikis žiurkių jaunikliams buvo panašus kaip ir nustatytasis suaugusioms žiurkėms. Žiurkių jaunikliai yra jautresni toksiniam ruksolitinibo poveikiui, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis.

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad skiriant ruksolitinibo sumažėjo vaisių kūno svoris ir padažnėjo embrionų kritimų po implantacijos. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų tyrimų metu teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau pasiektos vaistinio preparato ekspozicijos ribos, palyginus su ekspozicija vartojant didžiausią dozę žmonėms, buvo nedidelės, todėl šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė ribota. Vaistinio preparato poveikio vaisingumui nenustatyta. Atlikus prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą nustatyta, kad nedaug pailgėjo gestacijos laikotarpis, sumažėjo implantacijos sričių kiekis ir sumažėjo atsivestų jauniklių kiekis. Jaunikliams nustatytas sumažėjęs pradinis kūno svoris ir pastebėtas trumpas laikotarpis, kai sumažėjo vidutinis kūno svorio prieaugis. Tyrimo su laktuojančiomis žiurkėmis metu nustatyta, kad ruksolitinibo ir (arba) jo metabolitų išsiskiria su žiurkių pienu, o jų koncentracija piene buvo 13 kartų didesnė nei koncentracija patelių plazmoje. Nenustatyta mutageninio ar klastogeninio ruksolitinibo poveikio. Atlikus Tg.rasH2 transgeninių pelių modelio tyrimą, kancerogeninio ruksolitinibo poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas K30
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/PVC-Aliuminio lizdinės plokštelės ar dalomosios lizdinės plokštelės.

- Pakuotės, kuriose yra 14, 20, 56 arba 196 tabletės arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 (3 pakuotės po 56) tabletės lizdinėse plokštelėse.
- Pakuotės, kuriose yra 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 arba 196 × 1 tabletės arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 × 1 (3 pakuotės po 56 × 1) dalomosiose lizdinės plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ar rūšių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
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 tabletės
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 tabletės
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 tabletės
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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

14 tablečių
20 tablečių
56 tabletės
196 tabletės
14 × 1 tablečių
20 × 1 tablečių
56 × 1 tabletės
196 × 1 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.
Sudėtinė pakuotė: 168 × 1 (3 pakuotės po 56 × 1) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.
56 × 1 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/007 56 tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva logo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.





INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

14 tablečių
20 tablečių
56 tabletės
196 tabletės
14 × 1 tablečių
20 × 1 tablečių
56 × 1 tabletės
196 × 1 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.
Sudėtinė pakuotė: 168 × 1 (3 pakuotės po 56 × 1) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.
56 × 1 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/017 56 tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva logo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.





INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

14 tablečių
20 tablečių
56 tabletės
196 tabletės
14 × 1 tablečių
20 × 1 tablečių
56 × 1 tabletės
196 × 1 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.
Sudėtinė pakuotė: 168 × 1 (3 pakuotės po 56 × 1) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.
56 × 1 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/027 56 tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva logo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.





INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

14 tablečių
20 tablečių
56 tabletės
196 tabletės
14 × 1 tablečių
20 × 1 tablečių
56 × 1 tabletės
196 × 1 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.
Sudėtinė pakuotė: 168 × 1 (3 pakuotės po 56 × 1) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruksolitinibo (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.
56 × 1 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2076/037 56 tabletės (sudėtinė pakuotė)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tabletės (sudėtinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva logo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.





B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletės
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės
ruksolitinibas (*ruxolitinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
- Šiame pakuotės lapelyje pateikta informacija skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau pakuotės lapelyje bus tiesiog parašyta „Jūs“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ruxolitinib Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ruxolitinib Zentiva
3. Kaip vartoti Ruxolitinib Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ruxolitinib Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ruxolitinib Zentiva ir kam jis vartojamas

Ruxolitinib Zentiva sudėtyje yra veikliosios medžiagos ruksolitinibo.

Ruxolitinib Zentiva skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, kurie serga mielofibroze (reta kraujo vėžio forma) ir kuriems padidėjusi blužnis ar yra su šia liga susijusių simptomų.

Ruxolitinib Zentiva taip pat vartojamas gydyti tikrąja policitemija sergančius suaugusius pacientus, kuriems pasireiškia atsparumas hidroksikarbamidui ar kurie netoleruoja šio vaisto.

Ruxolitinib Zentiva taip pat vartojamas gydymui:
- 28 dienų ir vyresnių vaikų bei suaugusių pacientų, kuriems nustatyta ūminė transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL);
- 6 mėnesių ir vyresnių vaikų bei suaugusių pacientų, kuriems nustatyta lėtinė TpŠL.

Yra dvi TpŠL formos: ankstyvoji forma, vadinama ūmine TpŠL, kuri paprastai pasireiškia netrukus po atliktos transplantacijos ir kuri gali pažeisti odą, kepenis bei virškinimo traktą, ir kita forma, vadinama lėtine TpŠL, kuri pasireiškia vėliau, paprastai po kelių savaičių ar mėnesių po transplantacijos. Lėtinė TpŠL gali pažeisti bet kurį organą.

Kaip Ruxolitinib Zentiva veikia
Vienas iš mielofibrozei būdingų požymių yra blužnies padidėjimas. Mielofibrozė yra kaulų čiulpų sutrikimas, kurio metu čiulpus pakeičia jungiamasis audinys. Pakitę kaulų čiulpai daugiau nebegali pakankamai pagaminti normalių kraujo ląstelių, dėl to labai padidėja blužnis. Ruxolitinib Zentiva blokuoja tam tikrų fermentų (vadinamų Janus kinazėmis) poveikį, todėl gali sumažinti mielofibroze sergančių pacientų blužnies dydį ir palengvinti šios ligos simptomus, pavyzdžiui, karščiavimą, prakaitavimą naktimis, kaulų skausmą ir kūno svorio sumažėjimą. Ruxolitinib Zentiva gali padėti sumažinti pavojų pasireikšti sunkiems kraujo sutrikimams ir kraujagyslių komplikacijoms.

Tikroji policitemija yra kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas, kai čiulpuose gaminama per daug raudonųjų kraujo ląstelių. Dėl didesnio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus kraujas tampa tirštesniu. Ruxolitinib Zentiva selektyviai blokuoja fermentus, vadinamus Janus kinazėmis (angl. *Janus Associated Kinases*; JAK1 ir JAK2), todėl gali palengvinti tikrąja policitemija sergančių pacientų patiriamus ligos simptomus, sumažinti jų blužnies dydį ir gaminamų raudonųjų kraujo ląstelių tūrį bei tokiu būdu gali sumažinti sunkių kraujo ar kraujagyslių komplikacijų pasireiškimo riziką.

Transplantato prieš šeimininką liga yra komplikacija, kuri pasireiškia po transplantacijos, kai donoro audinių (pvz., kaulų čiulpų) specifinės ląstelės (T ląstelės) neatpažįsta šeimininko ląstelių ar organų ir juos atakuoja. Ruxolitinib Zentiva selektyviai blokuoja fermentus, vadinamus Janus kinazėmis (JAK1 ir JAK2), todėl mažina ūminės ir lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos formų sukeliamus požymius ir simptomus bei tokiu būdu palengvina ligą ir gerina persodintų ląstelių išgyvenamumą.

Jeigu turite bet kokių klausimų apie tai, kaip Ruxolitinib Zentiva veikia ar kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, kreipkitės į savo gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ruxolitinib Zentiva

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame lapelyje pateiktos informacijos.

Ruxolitinib Zentiva vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija ruksolitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį (žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ruxolitinib Zentiva, jeigu:
- sergate bet kuria infekcija. Prieš pradedant vartoti Ruxolitinib Zentiva gali reikėti išgydyti infekciją;
- kada nors anksčiau sirgote tuberkulioze arba jeigu artimai bendravote su kuo nors, kuris serga ar sirgo tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad nustatytų, ar Jūs sergate tuberkulioze ar kitomis infekcijomis;
- kada nors anksčiau sirgote hepatito B viruso infekcija;
- Jums yra inkstų sutrikimų arba Jums yra ar anksčiau buvo kokių nors kepenų sutrikimų, nes gydytojui gali reikėti paskirti kitokią Ruxolitinib Zentiva dozę;
- kada nors anksčiau sirgote vėžiu, ypač odos vėžiu;
- Jums yra ar anksčiau buvo širdies sutrikimų;
- Jūs esate 65 metų ar vyresnis. 65 metų ir vyresniems pacientams gali padidėti širdies sutrikimų, įskaitant širdies priepuolį ir kai kurių rūšių vėžį, rizika;
- Jūs rūkote arba rūkėte praeityje.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku Ruxolitinib Zentiva vartojimo metu, jeigu:
- Jums pasireikštų karščiavimas, šaltkrėtis ar kitokių infekcijos simptomų;
- Jums pasireikštų nuolatinis kosulys ir skrepliuose atsirastų kraujo priemaišų, pasireikštų karščiavimas, prakaitavimas naktimis ir svorio mažėjimas (tai gali būti tuberkuliozės požymiais);
- Jums yra bet kurių iš toliau išvardytų simptomų arba Jūsų artimieji pastebi, kad Jums pasireiškė šių simptomų: sumišimas ar sunkumas mąstyti, sutrikusi pusiausvyra ar apsunkinta eisena, nevikrumas, apsunkintas kalbėjimas, susilpnėjusi jėga ar vienos kūno pusės raumenų silpnumas, neryškus matymas ir (arba) apakimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai, ir Jūsų gydytojas gali paskirti papildomų tyrimų bei stebėti Jūsų būklę;
- Jums atsirastų skausmingas odos išbėrimas su pūslėmis (tai yra juostinės pūslelinės požymiai);
- Jums yra kokių nors odos pokyčių; dėl to Jūsų būklę gali reikėti toliau stebėti, nes buvo pastebėta tam tikro tipo odos vėžio (ne melanomos tipo) pasireiškimo atvejų;

- staiga atsiranda dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba viršutinės nugaros dalies skausmas, kojos ar rankos patinimas, kojų skausmas ar jautrumas, kojos ar rankos paraudimas arba spalvos pakitimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai.

Vaikams ir paaugliams
Vaikams ar paaugliams, jaunesniems nei 18 metų ir sergantiems mielofibroze ar tikrąja policitemija, šio vaisto vartoti negalima, kadangi jo vartojimas neištirtas šioje amžiaus grupėje.

Transplantato prieš šeimininką ligai gydyti, ruksolitinibo gali būti skiriamas 28 dienų ir vyresniems pacientams. Pacientai, kurie negali nuryti nepadalintų tablečių, turėtų vartoti kitą, jų amžiui tinkamą farmacinę formą. Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra ruksolitinibo, gali būti tiekiami kaip geriamasis tirpalas.

Kiti vaistai ir Ruxolitinib Zentiva
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kol vartojate Ruxolitinib Zentiva, niekada nepradėkite vartoti naujo vaisto, prieš tai nepasitarę su Ruxolitinib Zentiva paskyrusiu gydytoju. Tai apima receptinius vaistus, nereceptinius vaistus ir vaistažoles arba alternatyvius vaistus.

Ypatingai svarbu gydytojui pasakyti apie vartojamus vaistus, kurių sudėtyje yra bet kurių toliau išvardytų veikliųjų medžiagų, kadangi gydytojui gali reikėti pakeisti vartojamą Ruxolitinib Zentiva dozę:
- Kai kurie infekcijoms gydyti vartojami vaistai:
  - grybelių sukeltoms ligoms gydyti vartojamus vaistus (pavyzdžiui, ketokonazolą, itrakonazolą, pozakonazolą, flukonazolą ir vorikonazolą);
  - bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamus antibiotikus (pavyzdžiui, klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną ar eritromiciną);
  - virusų sukeltoms infekcijoms, įskaitant ŽIV sukeltą infekciją ar AIDS, gydyti vartojamus vaistus (pavyzdžiui, amprenavirą, atazanavirą, indinavirą, lopinavirą/ritonavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą);
  - hepatitui C gydyti vartojamus vaistus (boceprevirą, telaprevirą).
- Depresijai gydyti vartojamas vaistas (nefazodonas).
- Aukštam kraujospūdžiui (hipertenzijai) ir spaudimui, sunkumui ar skausmui krūtinėje (lėtinei krūtinės anginai) gydyti vartojami vaistai (mibefradilis ar diltiazemas).
- Rėmeniui gydyti vartojamas vaistas (cimetidinas).
- Širdies ligai gydyti vartojamas vaistas (avasimibas).
- Vaistai, vartojami traukuliams ar priepuoliams slopinti (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir kiti vaistai nuo epilepsijos).
- Tuberkuliozei gydyti vartojami vaistai (rifabutinas ar rifampicinas).
- Depresijai gydyti vartojami augaliniai vaistai (Jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai).

Pasitarkite su gydytoju, jei nesate tikri ar auksčiau išvardyti punktai Jums tinka.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija
Nėštumas
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
- Ruxolitinib Zentiva negalima vartoti nėštumo metu (žr. 2 skyrių „Ruxolitinib Zentiva vartoti draudžiama“).

Žindymo laikotarpis
- Ruxolitinib Zentiva vartojimo metu negalima žindyti kūdikio (žr. 2 skyrių „Ruxolitinib Zentiva vartoti draudžiama“). Klauskite gydytojo patarimo.

Kontracepcija
- Galinčioms pastoti moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių, Ruxolitinib Zentiva vartoti nerekomenduojama. Pasitarkite su gydytoju apie tai, kokių tinkamų kontracepcijos priemonių reikėtų vartoti gydymosi Ruxolitinib Zentiva metu.

- Pasitarkite su gydytoju, jeigu pastojote Ruxolitinib Zentiva vartojimo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Jeigu pavartoję Ruxolitinib Zentiva jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Ruxolitinib Zentiva sudėtyje yra laktozės ir natrio
Ruxolitinib Zentiva sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ruxolitinib Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kraujo tyrimai
Prieš Jums pradedant vartoti Ruxolitinib Zentiva ir gydymo metu, gydytojas atliks Jūsų kraujo tyrimus, kad nustatytų tinkamiausią dozę, kad įvertintų, kaip Jūs reaguojate į skiriamą gydymą ir ar pasireiškia nepageidaujamas poveikis. Gydytojui gali prireikti koreguoti vaisto dozę ar nutraukti gydymą. Prieš pradedant gydymą ir gydymo Ruxolitinib Zentiva metu, gydytojas atidžiai patikrins, ar Jums yra kokių nors infekcijos požymių arba simptomų.

Mielofibrozė
- Suaugusiesiems: rekomenduojama pradinė dozė yra nuo 5 mg iki 20 mg du kartus per parą. Didžiausia dozė yra po 25 mg du kartus per parą.

Tikroji policitemija
- Suaugusiesiems: rekomenduojama pradinė dozė yra po 10 mg du kartus per parą.
- Didžiausia dozė yra po 25 mg du kartus per parą.

Ūminė ir lėtinė transplantato prieš šeimininką liga
- Vaikams nuo 6 iki 12 metų amžiaus: rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg du kartus per parą.
- 12 metų ir vyresniems vaikams bei suaugusiesiems: rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg du kartus per parą.

Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra ruksolitinibo, gali būti tiekiami kaip geriamasis tirpalas, skirtas jaunesniems kaip 6 metų vaikams ir pacientams, kurie turi sunkumų nuryti nepadalintą tabletę.

Ruxolitinib Zentiva vartokite kasdien tuo pačiu metu, valgio metu ar nevalgius.

Gydytojas visada Jums pasakys, kiek tiksliai Ruxolitinib Zentiva tablečių vartoti.

Ruxolitinib Zentiva reikia vartoti tiek laiko, kiek gydytojas nurodo tai daryti.

Ką daryti pavartojus per didelę Ruxolitinib Zentiva dozę?
Jeigu atsitiktinai pavartojote didesnę Ruxolitinib Zentiva dozę nei paskyrė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Ruxolitinib Zentiva
Jeigu pamiršote pavartoti Ruxolitinib Zentiva, tiesiog gerkite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Daugelis Ruxolitinib Zentiva sukeliamų šalutinių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo, jie paprastai išnyksta per kelias dienas ar kelias savaites nutraukus vaisto vartojimą.

Mielofibrozė ir tikroji policitemija

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs
Nevartokite kitos dozės ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- bet kokie kraujavimo iš skrandžio ar žarnyno požymiai, pavyzdžiui, juodos išmatos ar išmatos su krauju, arba vėmimas krauju;
- netikėtai susidarančios mėlynės ir (arba) pasireiškiantis kraujavimas, neįprastas nuovargis, dusulys fizinio krūvio metu ar ramybėje, neįprastai blyški oda arba dažnos infekcijos – galimi kraujo sutrikimo simptomai;
- skausmingas odos išbėrimas su pūslėmis – galimi juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) simptomai;
- karščiavimas, šaltkrėtis ar kitokie infekcijos simptomai;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (*mažakraujystė*), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (*neutropenija*) arba sumažėjęs trombocitų skaičius (*trombocitopenija*).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- bet kokie kraujavimo galvos smegenyse požymiai, pavyzdžiui, staiga pablogėjusi sąmonė, nuolatinis galvos skausmas, tirpimo, dilgčiojimo pojūtis, galūnių silpnumas ar paralyžius.

Kitas šalutinis poveikis
Kitas galimas šalutinis poveikis nurodytas toliau. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei Jums pasireiškė šie šalutiniai poveikiai.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- padidėjusi cholesterolio koncentracija ar riebalų koncentracija kraujyje (*hipertrigliceridemija*);
- pakitę kepenų funkcijos tyrimo rodikliai;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- šlapimo takų infekcija;
- padidėjęs kūno svoris;
- karščiavimas, kosulys, sunkus ar skausmingas kvėpavimas, švokštimas, krūtinės skausmas kvėpuojant – galimi plaučių uždegimo simptomai;
- padidėjęs kraujospūdis (*hipertenzija*), dėl kurio taip pat gali pasireikšti galvos svaigimas ir galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- padidėjęs lipazės aktyvumas kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- sumažėjęs visų trijų kraujo ląstelių skaičius (*pancitopenija*): raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių (trombocitų);
- dujų susikaupimas žarnyne (*pilvo pūtimas*).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- tuberkuliozė;
- pasikartojanti hepatito B infekcija (kuri gali sukelti odos ir akių pageltimą, patamsėjusį (rudos spalvos) šlapimą, dešinės pusės pilvo skausmą, karščiavimą ir pykinimą ar vėmimą).

Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL)

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Nevartokite kitos dozės ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia toliau išvardytų sunkių šalutinių poveikių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- su karščiavimu susijusių infekcijų požymiai:
  - raumenų skausmas, odos paraudimas ir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas (*citomegaloviruso infekcija*);
  - skausmas šlapinantis (šlapimo takų infekcija);
  - pagreitėjęs pulsas, sumišimas ir greitas kvėpavimas (sepsio, kuris yra būklė, susijusi su infekcija ir išplitusiu uždegimu).
- dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos gleivinėje;
- savaiminis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas (galimi trombocitopenijos, sukeltos sumažėjusio trombocitų skaičiaus, simptomai).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis (*hipertenzija*);
- pakitę kraujo tyrimų rodmenys, įskaitant:
  - padidėjusį lipazės ir (arba) amilazės aktyvumą;
  - padidėjusią cholesterolio koncentraciją;
  - pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys;
  - padidėjęs raumenų fermento aktyvumas (padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje);
  - padidėjęs kreatinino kiekis, fermento, kuris gali rodyti, kad sutrikusi Jūsų inkstų funkcija;
  - sumažėję visų trijų kraujo ląstelių tipų – raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų – skaičiai kraujyje (pancitopenija);
- šleikštulys (pykinimas);
- nuovargis, greitas nuvargimas, blyški oda – galimi mažakraujystės, sukeltos sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus, simptomai;

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- karščiavimas, raumenų skausmas, skausmingas ar pasunkėjęs šlapinimasis, neryškus matymas, kosulys, peršalimasir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas – galimi BK viruso sukeltos infekcijos simptomai;
- padidėjęs kūno svoris;
- vidurių užkietėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ruxolitinib Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ruxolitinib Zentiva sudėtis
Veiklioji Ruxolitinib Zentiva medžiaga yra ruksolitinibas.
- Kiekvienoje 5 mg Ruxolitinib Zentiva tabletėje yra 5 mg ruksolitinibo.
- Kiekvienoje 10 mg Ruxolitinib Zentiva tabletėje yra 10 mg ruksolitinibo.
- Kiekvienoje 15 mg Ruxolitinib Zentiva tabletėje yra 15 mg ruksolitinibo.
- Kiekvienoje 20 mg Ruxolitinib Zentiva tabletėje yra 20 mg ruksolitinibo.

Pagalbinės medžiagos yra: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K-30, karboksimetilkrakmolo natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

Ruxolitinib Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos apvalios 7,5 mm skermens tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „5“, o kita pusė lygi.
uxolitinib Zentiva 10 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos apvalios 9,3 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „10“, o kita pusė lygi.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos pailgos, maždaug 7 mm pločio ir 15,2 mm ilgio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „15“, o kita pusė lygi.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos pailgos, maždaug 7,4 mm pločio ir 16,5 mm ilgio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „20“, o kita pusė lygi.

Ruxolitinib Zentiva tabletės tiekiamos PVC/PCTFE/PVC-Aliuminio lizdinėse plokštelėse arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse.
- Pakuotės, kuriose yra 14, 20, 56 arba 196 tabletės arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 3 pakuotės po 56 tabletes lizdinėse plokštelėse.
- Pakuotės, kuriose yra 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 arba 196 × 1 tabletės arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 × 1 (3 pakuotės po 56 × 1) dalomosiose lizdinės plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės Jūsų šalyje.

Registruotojas
Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu