I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
Katra tablete satur 5 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (hemifumarāta formā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 67,87 mg laktozes (monohidrāta formā).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
Katra tablete satur 10 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (hemifumarāta formā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 135,74 mg laktozes (monohidrāta formā).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
Katra tablete satur 15 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (hemifumarāta formā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 203,62 mg laktozes (monohidrāta formā).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes
Katra tablete satur 20 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (hemifumarāta formā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 271,49 mg laktozes (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar iespiedumu ‘5’ vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē, aptuveni 7,5 mm diametrā.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar iespiedumu ’10’ vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē, aptuveni 9,3 mm diametrā.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
Baltas vai gandrīz baltas, iegarenas tabletes ar iespiedumu ’15’ vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē, platums aptuveni 7 mm un garums aptuveni 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes
Baltas vai gandrīz baltas iegarenas tabletes ar iespiedumu ’20’ vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē, platums aptuveni 7,4 mm un garums aptuveni 16,5 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mielofibroze (MF)
Ruxolitinib Zentiva paredzēts, lai ārstētu ar slimību saistītu splenomegāliju vai simptomus pieaugušiem pacientiem ar primāru mielofibrozi (pazīstama arī kā hroniska idiopātiska mielofibroze), mielofibrozi pēc īstās policitēmijas vai mielofibrozi pēc esenciālas trombocitēmijas.

Īstā policitēmija (ĪP)
Ruxolitinib Zentiva paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar īsto policitēmiju, kuri ir rezistenti pret hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai arī tos nepanes.

"Transplantāts pret saimnieku" slimība (GvHD – *graft versus host disease*)

Akūta GvHD
Ruxolitinib Zentiva paredzēts pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 28 dienu ar akūtu "transplantāts pret saimnieku" slimību, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem vai citām sistēmiskām terapijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hroniska GvHD
Ruxolitinib Zentiva paredzēts pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma ar hronisku "transplantāts pret saimnieku" slimību, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem vai citiem sistēmiskiem terapijas līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Ruxolitinib Zentiva drīkst uzsākt tikai ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva uzsākšanas, jānosaka pilna asinsaina, tai skaitā leikocitārā formula.

Kamēr Ruxolitinib Zentiva deva nav nostabilizēta, pilna asinsaina, tai skaitā leikocitārā formula jākontrolē ik pēc 2 līdz 4 nedēļām, bet vēlāk – atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Sākuma deva
Mielofibroze (MF)
Ruxolitinib Zentiva ieteicamā sākuma deva MF gadījumā ir noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu (skatīt 1. tabulu).

1. tabula Sākuma deva mielofibrozes gadījumā

Trombocītu skaits	**Sākuma deva**
Lielāks par 200 000/mm^3	20 mg divas reizes dienā
No 100 000 līdz 200 000/mm^3	15 mg divas reizes dienā
No 75 000 līdz mazāk par 100 000/mm^3	10 mg divas reizes dienā
No 50 000 līdz mazāk par 75 000/mm^3	5 mg divas reizes dienā

Īstā policitēmija (ĪP)
Ruxolitinib Zentiva ieteicamā sākuma deva ĪP gadījumā ir 10 mg divas reizes dienā.

”Transplantāts pret saimnieku” slimība (GvHD)
Ruxolitinib Zentiva ieteicamā sākuma deva akūtas un hroniskas GvHD gadījumā ir atkarīga no vecuma (skatīt 2. un 3. tabulu):

2. tabula Sākuma devas akūtas ”transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumā

Vecuma grupa	**Sākuma deva**
12 gadus veci un vecāki	10 mg divas reizes dienā
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem	5 mg divas reizes dienā
No 28 dienām līdz nepilniem 6 gadiem	8 mg/m^2 divas reizes dienā

3. tabula Sākuma devas hroniskas ”transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumā

Vecuma grupa	**Sākuma deva**
12 gadus veci un vecāki	10 mg divas reizes dienā
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem	5 mg divas reizes dienā
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 6 gadiem	8 mg/m^2 divas reizes dienā

Šīs sākuma devas GvHD gadījumā var lietot pacienti, kuri spēj norīt veselas tabletes.

Ruxolitinib Zentiva tabletes nav piemērotas pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes veselas, kā arī bērniem līdz 6 gadu vecumam. Pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes veselas, var būt pieejamas zāles ar citiem tirdzniecības nosaukumiem. Norādījumus par sākuma devu skatīt attiecīgo zāļu informācijā.

Ruxolitinib Zentiva var pievienot kortikosteroīdiem un/vai kalcineirīna inhibitoriem (KNI).

Devas pielāgošana
Devas var titrēt, pamatojoties uz efektivitāti un drošumu.

Mielofibroze un īstā policitēmija
Ja efektivitāte tiek uzskatīta par nepietiekamu un asins analīzes ir apmierinošas, devas var palielināt ne vairāk kā par 5 mg divas reizes dienā, līdz maksimālajai devai 25 mg divas reizes dienā.

Sākuma devu nedrīkst palielināt pirmajās četrās ārstēšanas nedēļās un pēc tam ne biežāk kā ar 2 nedēļu intervālu.

Ja trombocītu skaits ir <50 000/mm^3 vai ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir <500/mm^3, ārstēšana jāpārtrauc. ĪP gadījumā terapija jāpārtrauc arī tad, kad hemoglobīna līmenis ir <8 g/dl. Pēc asinsainas atjaunošanās virs šī līmeņa ārstēšanu var atsākt ar 5 mg divas reizes dienā, un devu pakāpeniski palielināt, pamatojoties uz pilnas asinsainas, tai skaitā leikocitārās formulas, rūpīgas kontroles rezultātiem.

Lai izvairītos no devu lietošanas pārtraukšanas trombocitopēnijas dēļ, ja trombocītu skaits ārstēšanās laikā samazinās kā norādīts 4. tabulā, jāapsver devas samazināšana.

4. tabula Ieteikumi par devām MF pacientiem ar trombocitopēniju

	Deva trombocītu skaita samazināšanās laikā				
	25 mg divas reizes dienā	20 mg divas reizes dienā	15 mg divas reizes dienā	10 mg divas reizes dienā	5 mg divas reizes dienā
Trombocītu skaits	**Jaunā deva**				
No 100 000 līdz <125 000/mm^3	20 mg divas reizes dienā	15 mg divas reizes dienā	Bez izmaiņām	Bez izmaiņām	Bez izmaiņām

No 75 000 līdz <100 000/mm^3	10 mg divas reizes dienā	10 mg divas reizes dienā	10 mg divas reizes dienā	Bez izmaiņām	Bez izmaiņām
No 50 000 līdz <75 000/mm^3	5 mg divas reizes dienā	5 mg divas reizes dienā	5 mg divas reizes dienā	5 mg divas reizes dienā	Bez izmaiņām
Mazāk par 50 000/mm^3	Nogaidīt	Nogaidīt	Nogaidīt	Nogaidīt	Nogaidīt

ĪP gadījumā devas samazināšana jāapsver arī tad, ja hemoglobīna līmenis pazeminās līdz <12 g/dl, un tā ir ieteicama tad, ja tas pazeminās līdz <10 g/dl.

"Transplantāts pret saimnieku" slimība
GvHD pacientiem ar trombocitopēniju, neitropēniju vai paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni pēc standarta atbalsta terapijas, ieskaitot augšanas faktorus, pretinfekcijas terapijas un transfūzijas, var būt nepieciešama devas samazināšana un īslaicīga terapijas pārtraukšana. Ieteicams viens devas līmeņa pazemināšanas posms (no 10 mg divas reizes dienā līdz 5 mg divas reizes dienā vai no 5 mg divas reizes dienā līdz 5 mg vienu reizi dienā). Pacientiem, kuri nepanes Ruxolitinib Zentiva devu 5 mg vienu reizi dienā, ārstēšana jāpārtrauc. Sīkāki ieteikumi par devām ir sniegti 5. tabulā.

5. tabula Ieteikumi par devām GvHD pacientiem ar trombocitopēniju, neitropēniju vai paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni ruksolitiniba terapijas laikā

Laboratoriskais rādītājs	**Ieteicamā deva**
Trombocītu skaits <20 000/mm^3	Samazināt Ruxolitinib Zentiva devu par vienu līmeni. Ja trombocītu skaits ≥20 000/mm^3 septiņu dienu laikā, devu var palielināt līdz sākotnējam devas līmenim; pretējā gadījumā turpināt lietot samazināto devu.
Trombocītu skaits <15 000/mm^3	Pārtraukt Ruxolitinib Zentiva līdz trombocītu skaits ≥20 000/mm^3, tad atsākt ar vienu līmeni zemāku devu.
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC – *absolute neutrophil count*) ≥500/mm^3 līdz <750/mm^3	Samazināt Ruxolitinib Zentiva devu par vienu līmeni. Atsākt lietot sākotnējā devas līmenī, ja ANC >1 000/mm^3.
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits <500/mm^3	Pārtraukt Ruxolitinib Zentiva lietošanu līdz brīdim, kad ANC ir >500/mm^3, tad atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. Ja ANC >1 000/mm^3, var atsākt lietošanu sākotnējā devas līmenī.
Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, ko nav izraisījusi GvHD (nav aknu GvHD)	No >3,0 līdz 5,0 × no normas augšējās robežas (NAR): turpināt Ruxolitinib Zentiva lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu līdz ≤3,0 × NAR.
	No >5,0 līdz 10,0 × NAR: pārtraukt Ruxolitinib Zentiva lietošanu līdz 14 dienām, līdz kopējā bilirubīna līmenis ir ≤3,0 × NAR. Ja kopējā bilirubīna līmenis ≤3,0 × NAR, var atsākt ar esošo devu. Ja pēc 14 dienām nav ≤3,0 × NAR, atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu.
	>10,0 × NAR: pārtraukt Ruxolitinib Zentiva lietošanu, līdz kopējais bilirubīna līmenis ir ≤3,0 × NAR, tad atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu.
Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, ko izraisījusi GvHD (ir aknu GvHD)	>3.0 × NAR: turpināt Ruxolitinib Zentiva lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu, līdz kopējā bilirubīna līmenis ir ≤3,0 × NAR.

Devas pielāgošana, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus vai divkāršus CYP2C9/3A4 inhibitorus
Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai divkāršiem CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitoriem (piemēram, flukonazolu), ruksolitiniba standarta deva jāsamazina par

aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no ruksolitiniba un flukonazola, kura devas pārsniedz 200 mg dienā, vienlaicīgas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar MF, ĪP un GvHD un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ieteicamā sākuma deva, kas noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu, jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā. Ruksolitiniba lietošanas laikā pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati labākās dozēšanas shēmas noteikšanai pacientiem ar nieru slimība terminālā stadijā (NSTS), kuriem tiek veikta hemodialīze, ir ierobežoti. Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās simulācijas, pamatojoties uz šajā populācijā pieejamajiem datiem, liecina, ka sākuma deva MF pacientiem ar NSTS, kuriem tiek veikta hemodialīze, ir vienreizēja no 15 līdz 20 mg deva vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu starplaiku, kura jālieto pēc dialīzes un tikai hemodialīzes dienā. Vienreizēja 15 mg deva ieteicama MF pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir no 100 000/mm^3 līdz 200 000/mm^3. Vienreizēja 20 mg deva vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu starplaiku, ieteicamas MF pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir >200 000/mm^3. Nākamās devas (vienu reizi dienā vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu starplaiku) jālieto tikai hemodialīzes dienā pēc katra hemodialīzes seansa.

Hemodialīzes pacientiem ar ĪP un NSTS ieteicamā sākuma deva ir viena 10 mg deva vai divas 5 mg devas, ko lieto ar 12 stundu starplaiku. Šīs devas jāievada pēc dialīzes un tikai hemodialīzes dienā. Šie ieteikumi par devām pamatojas uz simulācijām, un pēc jebkuras devas pielāgošanas NSTS gadījumā rūpīgi jākontrolē efektivitāte un drošums katram pacientam individuāli. Dati par dozēšanu pacientiem, kuriem tiek veikta peritoneāla dialīze vai nepārtraukta venozi-venoza hemofiltrācija, nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Datu par GvHD pacientiem ar NSTS nav.

Aknu darbības traucējumi
MF pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva, kas pamatojas uz trombocītu skaitu, jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā. Nākamās devas jāpielāgo, pamatojoties uz drošuma un efektivitātes rūpīgu kontroli. Ieteicamā sākuma deva ĪP pacientiem ir 5 mg divas reizes dienā. Lai mazinātu citopēnijas risku, ruksolitiniba devu var titrēt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, ruksolitiniba sākuma deva jāsamazina par 50% (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar GvHD, kuriem ir skartas aknas un kuriem kopējā bilirubīna līmenis ir paaugstinājies līdz >3 × NAR, biežāk jākontrolē asins aina toksicitātes noteikšanai, un ir ieteicama devas samazināšana par vienu devas līmeni.

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)
Gados vecākiem pacientiem devas papildu pielāgošana nav ieteicama.

Pediatriskā populācija
Ruxolitinib Zentiva drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem ar MF un ĪP, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana
MF un ĪP ārstēšanu var turpināt tik ilgi, kamēr saglabājas pozitīva ieguvuma – riska novērtējuma attiecība. Tomēr ārstēšana jāpārtrauc pēc 6 mēnešiem, ja kopš ārstēšanas uzsākšanas nav samazinājies liesas izmērs vai uzlabojušies simptomi.

Pacientiem, kuriem ir zināma klīniskā stāvokļa uzlabošanās, ieteicams pārtraukt ruksolitiniba terapiju, ja saglabājas liesas garuma palielināšanās par 40% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (aptuveni atbilst liesas tilpuma palielinājumam par 25%) un vairs nav būtiskas ar slimību saistīto simptomu uzlabošanās.

GvHD gadījumā var apsvērt Ruxolitinib Zentiva devas samazināšanu pacientiem ar atbildes reakciju un pēc kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanas. Ik pēc diviem mēnešiem ieteicams samazināt Ruxolitinib Zentiva devu par 50%. Ja GvHD pazīmes vai simptomi atkārtojas Ruxolitinib Zentiva devas samazināšanas laikā vai pēc tās, jāapsver atkārtota zāļu devas palielināšana.

Lietošanas veids
Ruxolitinib Zentiva jālieto iekšķīgi, neatkarīgi no ēdienreizes.

Ja izlaista deva, pacients nedrīkst lietot papilddevu, jālieto nākamā parastā parakstītā deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un bērna barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kaulu smadzeņu nomākums

Ārstēšana ar ruksolitinibu var izraisīt hematoloģiskas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā trombocitopēniju, anēmiju un neitropēniju. Pirms ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva uzsākšanas, jānosaka pilna asinsaina, tai skaitā leikocitārā formula. MF pacientiem, kuriem trombocītu skaits mazāks par 50 000 šūnām/mm^3 vai absolūtais neitrofilo leikocītu skaits mazāks par 500 šūnām/mm^3, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Novērots, ka MF pacientiem ar mazu trombocītu skaitu (<200 000/mm^3) ārstēšanas sākumā ir lielāka iespēja, ka ārstēšanas laikā viņiem attīstīsies trombocitopēnija.

Trombocitopēnija parasti ir pārejoša un parasti to var kontrolēt, samazinot devu vai uz laiku pārtraucot ruksolitiniba lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Tomēr tad, kad tas klīniski nepieciešams, var būt jāpārlej trombocītu masa.

Pacientiem, kuriem attīstās anēmija, var būt nepieciešama asins pārliešana. Attiecībā uz pacientiem, kuriem attīstās anēmija, var būt nepieciešams apsvērt arī devas pielāgošanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā hemoglobīna līmenis ir zemāks par 10,0 g/dl, ir augstāks risks, ka hemoglobīna līmenis ārstēšanas laikā būs zemāks par 8,0 g/dl salīdzinājumā ar pacientiem ar augstāku hemoglobīna līmeni ārstēšanas sākumā (79,3%, salīdzinot ar 30,1%). Pacientiem ar sākotnējo hemoglobīna līmeni zemāku par 10,0 g/dl, ir ieteicama biežāka hematoloģisku rādītāju un ar ruksolitinibu saistīto blakusparādību klīnisku pazīmju un simptomu kontrole.

Neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits <500) parasti ir pārejoša un to varēja kontrolēt, uz laiku pārtraucot ruksolitiniba lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē pilna asinsaina un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar ruksolitinibu, radās nopietnas bakteriālas, mikobakteriālas, sēnīšu, vīrusu un oportūnistiskas infekcijas. Pacientiem jāizvērtē nopietnu infekciju rašanās risks. Ārstiem rūpīgi jākontrolē pacienti, kuri saņem Ruxolitinib Zentiva, vai nerodas infekciju pazīmes un simptomi, lai nekavējoties uzsāktu atbilstošu ārstēšanu. Ārstēšanu ar Ruxolitinib Zentiva nedrīkst sākt, kamēr nav izārstētas nopietnas aktīvas infekcijas.

Pacientiem, kuri saņem ruksolitinibu, ziņots par tuberkulozi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas, saskaņā ar vietējiem ieteikumiem, jānovērtē, vai pacientiem nav aktīva vai neaktīva („latenta") tuberkuloze. Izvērtēšana var ietvert anamnēzi, iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi un/vai atbilstošus izmeklējumus, piemēram, plaušu rentgenogrammu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanas testu, ja piemērojams. Zāļu parakstītājiem jāatgādina par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testa rezultātu, it īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Pacientiem ar hronisku BHV infekciju, kuri lieto ruksolitinibu, ir ziņots par B hepatīta vīrusa slodzes (BHV DNS titra) palielināšanos kopā ar alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos vai bez tās. Pirms ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva uzsākšanas ieteicams BHV skrīnings. Pacienti ar hronisku BHV infekciju jāārstē un jākontrolē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

Herpes zoster

Ārstiem jāinformē pacienti par agrīnajām *herpes zoster* pazīmēm un simptomiem, kā arī jāiesaka pēc iespējas agrāk sākt ārstēšanu.

Progresīva multifokāla leikoencefalopātija

Ārstēšanas laikā ar Ruxolitinib Zentiva ziņots par progresīvas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem. Ārstiem īpaši jākontrolē, vai neattīstās simptomi, kas liecinātu par PML, un ko pacienti varētu nepamanīt (piemēram, kognitīvi, neiroloģiski vai psihiatriski simptomi vai pazīmes). Pacienti jākontrolē, vai kāds no šiem simptomiem attīstās no jauna vai pasliktinās, un, ja rodas šādi simptomi/pazīmes, jāapsver iespēja pacientu nosūtīt pie neirologa un izmeklēt ar atbilstošām PML diagnostikas metodēm. Ja pastāv aizdomas par PML, lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad PML ir izslēgts.

Lipīdu sastāva izmaiņas/rādītāju paaugstināšanās

Ārstēšana ar ruksolitinibu saistīta ar lipīdu koncentrācijas paaugstināšanos, ieskaitot kopējo holesterīnu, augsta blīvuma lipoproteīnus (ABLP), zema blīvuma lipoproteīnus (ZBLP) un triglicerīdus. Ieteicama lipīdu līmeņa kontrole un dislipidēmijas ārstēšana atbilstoši klīniskajām vadlīnijām.

Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE – *major adverse cardiac events*)

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru novērots lielāks MACE rādītājs, kas definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) inhibitoriem.

Pacientiem, kuri saņēma ruksolitinibu, ziņots par MACE. Pirms Ruxolitinib Zentiva terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāapsver ieguvumi un riski katram pacientam individuāli, īpaši pacientiem vecumā no 65 gadiem, pacientiem, kuri pašlaik ir vai ilgstoši ir bijuši smēķētāji, un pacientiem, kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulāri riska faktori.

Tromboze

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru novērots lielāks no devas atkarīgs venozo trombembolisko notikumu (VTE -*venous thromboembolic events*,), tajā skaitā dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) rādītājs, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF inhibitoriem.

Pacientiem, kuri saņēma ruksolitinibu, ir ziņots par dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumiem. Klīniskajos pētījumos ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem ar MF un PV trombembolijas notikumu rādītājs ruksolitiniba un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgs.

Pirms Ruxolitinib Zentiva terapijas uzsākšanas vai turpināšanas ir jāapsver ieguvumi un riski katram pacientam individuāli, īpaši pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu "Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)").

Pacienti ar trombozes simptomiem nekavējoties jānovērtē un atbilstoši jāārstē.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru novērots lielāks ļaundabīgo audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (NMSC – *non-melanoma skin cancer*) rādītājs, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF inhibitoriem.

Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tajā skaitā ruksolitinibu, ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, ziņots par nemelanomas ādas vēzi (NMSC), tajā skaitā bazālo šūnu, plakanšūnu un Merķeļa šūnu karcinomu. Lielākajai daļai MF un PV pacientu anamnēzē bija ilgstoša ārstēšana ar hidroksiurīnvielu un iepriekš bijuši NMSC vai pirmsvēža ādas bojājumi. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks, ieteicams periodiski izmeklēt ādu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir jāsamazina Ruxolitinib Zentiva sākuma deva. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tiek veikta hemodialīze, MF gadījumā sākuma deva jānosaka, pamatojoties uz trombocītu skaitu, bet ieteicamā sākuma deva ĪP pacientiem ir vienreizēja 10 mg deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nākamās devas (vienreizēja 20 mg deva vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu starplaiku MF pacientiem; vienreizēja 10 mg deva vai divas 5 mg devas, lietojot ar 12 stundu starplaiku ĪP pacientiem) jālieto vienīgi hemodialīzes dienās pēc katra hemodialīzes seansa. Turpmākās devas jāpielāgo, rūpīgi kontrolējot efektivitāti un drošumu. GvHD pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Ruxolitinib Zentiva sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50% (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
MF un ĪP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Ruxolitinib Zentiva sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50%. Turpmākās devas jāpielāgo, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. GvHD pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, Ruxolitinib Zentiva sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50% (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ruksolitiniba lietošanas laikā diagnosticēti aknu darbības traucējumi, pirmajās 6 nedēļās pēc terapijas ar ruksolitinibu uzsākšanas vismaz ik pēc vienas vai divām nedēļām jākontrolē pilna asinsaina (tai skaitā leikocitārā formula), bet vēlāk, kad aknu funkcijas un asins aina ir nostabilizējusies, atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mijiedarbība

Ja Ruxolitinib Zentiva jālieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai divkāršiem CYP3A4 un CYP2C9 enzīmu inhibitoriem (piemēram, flukonazolu), Ruxolitinib Zentiva standarta deva jāsamazina par aptuveni 50% un tā jālieto divas reizes dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus vai divkāršus CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitorus, ieteicams biežāk (piemēram, divas reizes nedēļā) kontrolēt hematoloģiskos rādītājus, kā arī ar ruksolitiniba lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību klīniskās pazīmes un simptomus.

Citoreduktīvo terapiju vienlaicīga lietošana ar roksolitinibu bija saistīta ar kontrolējamām citopēnijām (informāciju par devas pielāgošanu citopēniju laikā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Lietošanas pārtraukšanas izraisīta iedarbība

Pēc īslaicīgas vai pilnīgas Ruxolitinib Zentiva lietošanas pārtraukšanas aptuveni vienas nedēļas laikā var atjaunoties MF simptomi. Pacientiem pēc ruksolitiniba lietošanas pārtraukšanas ir bijušas smagas nevēlamas blakusparādības, īpaši pacientiem ar akūtām blakusslimībām. Nav pierādīts, ka šādus gadījumus ir veicinājusi pēkšņa ruksolitiniba lietošanas pārtraukšana. Ja vien nav nepieciešama pēkšņa lietošanas pārtraukšana, var apsvērt pakāpenisku Ruxolitinib Zentiva devas samazināšanu, tomēr pakāpeniskas devas samazināšanas lietderība nav apstiprināta.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Ruxolitinib Zentiva satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē,- būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ruksolitinibs tiek izvadīts ar CYP3A4 un CYP2C9 katalizētā metabolisma starpniecību. Tādēļ zāles, kas inhibē šos enzīmus, var izraisīt ruksolitiniba iedarbības palielināšanos.

Mijiedarbība, kuras dēļ jāsamazina ruksolitiniba deva

CYP3A4 inhibitori
Spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, bet ne tikai, boceprevīrs, klaritromicīns, indinavīrs, itrakonazols, ketokonazols, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, mibefradils, nefazodons, nelfinavīrs, posakonazols, sahinavīrs, telaprevīrs, telitromicīns un vorikonazols)
Veselām pētāmām personām pēc ruksolitiniba (vienreizēja 10 mg deva) un spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi par 33% un 91% salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju. Pēc ketokonazola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba eliminācijas pusperiods pagarinājās no 3,7 stundām līdz 6,0 stundām.

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, ruksolitiniba standarta deva jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā.

Pacienti rūpīgi jākontrolē (piemēram, divas reizes nedēļā) attiecībā uz citopēnijām, un deva jātitrē, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Divkārši CYP3A4 un CYP2C9 inhibitori
Veselām pētāmajām personām pēc ruksolitiniba (vienreizēja 10 mg deva) un divkāršas darbības CYP2C9 un CYP3A4 inhibitora flukonazola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi par 47% un 232% salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju.

Lietojot zāles, kuras ir divkārši CYP3A4 un CYP2C9 enzīmu inhibitori (piemēram, flukonazols), jāapsver 50% devas samazināšana. Jāizvairās no ruksolitiniba un flukonazola devu, kas pārsniedz 200 mg dienā, vienlaicīgas lietošanas.

Enzīmu induktori

CYP3A4 induktori (piemēram, bet ne tikai, avasimibs, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifabutīns, rifampīns (rifampicīns) un asinszāles (*Hypericum perforatum*) *līdzekļi)*
Pacienti rūpīgi jākontrolē, un deva jātitrē, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veselām pētāmām personām, kuras saņēma ruksolitinibu (vienreizēju 50 mg devu) pēc spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna lietošanas (600 mg deva 10 dienas), ruksolitiniba AUC bija par 70% mazāks nekā pēc ruksolitiniba monoterapijas. Aktīvo ruksolitiniba metabolītu iedarbība bija nemainīga. Kopumā ruksolitiniba farmakodinamiskā aktivitāte bija līdzīga, kas liecina, ka CYP3A4 indukcija minimāli ietekmēja farmakodinamiku. Taču tas var būt saistīts ar lielu ruksolitiniba devu, kas izraisa E_{max} tuvu farmakodinamisko iedarbību. Iespējams, ka konkrētam pacientam ir nepieciešama ruksolitiniba devas palielināšana, ja tiek uzsākta ārstēšana ar spēcīgu enzīmu induktoru.

Cita mijiedarbība, kas jāņem vērā un kas ietekmē ruksolitinibu

Vāji vai vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, bet ne tikai, ciprofloksacīns, eritromicīns, amprenavīrs, atazanavīrs, diltiazēms un cimetidīns)
Veselām pētāmām personām, lietojot ruksolitinibu (vienreizēja 10 mg deva) vienlaicīgi ar 500 mg eritromicīna divas reizes dienā četras dienas, ruksolitiniba C_{max} un AUC palielinājās par attiecīgi 8% un 27% salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju.

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar vājiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu), deva nav jāpielāgo. Tomēr, uzsākot ārstēšanu ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz citopēnijām.

Ruksolitiniba ietekme uz citām zālēm

Ar P-glikoproteīnu vai citām transporta sistēmām transportētās vielas
Ruksolitinibs var inhibēt P-glikoproteīnu un krūts vēža rezistences proteīnu (*breast cancer resistance protein - BCRP*) zarnās. Rezultātā var pastiprināties šo transportieru substrātu, piemēram, dabigatrāna eteksilāta, ciklosporīna, rosuvastatīna un iespējams, digoksīna, sistēmiskā iedarbība. Ieteicams veikt terapeitisko zāļu monitorēšanu (TDM) vai ietekmētās vielas klīnisko kontroli.

Potenciālo P-gp un BCRP inhibīciju zarnās iespējams var samazināt, ja laika intervāls starp lietošanām ir pēc iespējas ilgāks.

Pētījuma rezultāti veselām pētāmajām personām liecināja, ka ruksolitinibs neinhibē iekšķīgi lietota CYP3A4 substrāta midazolāma metabolismu. Tādējādi nav sagaidāma palielināta CYP3A4 substrātu ietekme, tos kombinējot ar ruksolitinibu. Cita pētījuma rezultāti veselām pētāmajām personām liecināja, ka ruksolitinibs neietekmē etinilestradiolu un levonorgestrelu saturošu perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku. Tādējādi nav sagaidāms, ka ruksolitiniba vienlaicīga lietošana negatīvi ietekmēs šīs kombinācijas kontraceptīvo efektivitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ruksolitiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka ruksolitinibs ir embriotoksisks un fetotoksisks. Teratogenitāte žurkām un trušiem netika novērota. Tomēr, iedarbības robežas, salīdzinot ar augstāko klīnisko devu, bija zemas, un rezultāti ir ar ierobežotu nozīmīgumu cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Piesardzības dēļ ruksolitiniba lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Ruxolitinib Zentiva lietošanas laikā iestājas grūtniecība, individuāli jāizvērtē riska-ieguvuma attiecība un rūpīgi jākonsultē par iespējamo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ruxolitinib Zentiva nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu) un līdz ar to, uzsākot ārstēšanu, bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc. Nav zināms, vai ruksolitinibs un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par ruksolitiniba un tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Datu par ruksolitiniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ruksolitinibs izraisa vieglu sedāciju vai to vispār neizraisa. Tomēr pacientiem, kuriem pēc Ruxolitinib Zentiva lietošanas ir reibonis, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Mielofibroze
Visbiežāk ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības bija trombocitopēnija un anēmija.

Hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības (jebkuras pakāpes atbilstoši Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE])* klasifikācijai) bija anēmija (83,8%), trombocitopēnija (80,5%) un neitropēnija (20,8%).

Anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija ir no devas atkarīgas blakusparādības.

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija zilumu veidošanās (33,3%), cita veida asiņošana (tajā skaitā deguna asiņošana, asiņošana pēc manipulācijas un hematūrija) (24,3%) un reibonis (21,9%).

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās laboratorisko rādītāju novirzes, kas identificētas kā nevēlamas blakusparādības, bija paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (40,7%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (31,5%) un hipertrigliceridēmija (25,2%). MF 3. fāzes klīniskajos

pētījumos netika novērota 3. vai 4. pakāpes hipertrigliceridēmija vai aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, vai 4. pakāpes alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (atbilstoši CTCAE klasifikācijai) vai hiperholesterinēmija.

Zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamu notikumu dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības novēroja 30,0% pacientu.

Īstā policitēmija
Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības bija anēmija un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis.

Hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības (jebkuras pakāpes atbilstoši *CTCAE* klasifikācijai) bija anēmija (61,8% pacientu), trombocitopēnija (25,0% pacientu) un neitropēnija (5,3% pacientu). Par 3. vai 4. pakāpes anēmiju un trombocitopēniju atbilstoši *CTCAE* klasifikācijai ziņoja attiecīgi 2,9% un 2,6% pacientu.

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija ķermeņa masas palielināšanās (20,3%), reibonis (19,4%) un galvassāpes (17,9%).

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās laboratorisko rādītāju novirzes (jebkuras pakāpes atbilstoši *CTCAE* klasifikācijai), kas identificētas kā nevēlamās blakusparādības, bija paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (45,3%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (42,6%) un hiperholesterinēmija (34,7%). Netika novērots 4. pakāpes (atbilstoši *CTCAE* klasifikācijai) paaugstināts alanīnaminotransferāzes vai hiperholesterinēmijas līmenis, un novēroja vienu 4. pakāpes paaugstināta aspartātaminotransferāzes līmeņa gadījumu.

Zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamu notikumu dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības novēroja 19,4% pacientu.

Akūta GvHD
Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) bija trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu blakusparādības pediatrisko pacientu grupā (pusaudžiem REACH2 un pediatriskiem pacientiem REACH4) bija anēmija, neitropēnija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, hiperholesterinēmija un trombocitopēnija.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes, kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4), bija attiecīgi trombocitopēnija (85,2% un 55,1%), anēmija (75,0% un 70,8%) un neitropēnija (65,1% un 70,0%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņoja 47,7% pacientu REACH2 un 45,8% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju ziņots attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu REACH2 un attiecīgi 14,6% un 22,4% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes neitropēniju ziņoja attiecīgi 17,9% un 20,6% pacientu REACH2 un attiecīgi 32,0% un 22,0% pacientu pediatrisko pacientu grupā.

Visbiežākās nehematoloģiskās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4) bija attiecīgi citomegalovīrusa (CMV) infekcija (32,3% un 31,4%), sepse (25,4% un 9,8%), urīnceļu infekcijas (17,9% un 9,8%), hipertensija (13,4% un 17,6%) un slikta dūša (16,4% un 3,9%).

Visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4), kas tika identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (54,9% un 63,3%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,3% un 50,0%) un hiperholesterinēmija (49,2% un 61,2%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes, tomēr 3. pakāpes paaugstināts

alanīnaminotransferāzes līmenis tika ziņots 17,6% pacientu REACH2 un 27,3% pediatrisko pacientu grupā.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 29,4% pacientu REACH2 un 21,6% pediatrisko pacientu grupā.

Hroniska GvHD
Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) bija anēmija, hiperholesterinēmija un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu blakusparādības pediatrisko pacientu grupā (pusaudžiem REACH3 un pediatriskiem pacientiem REACH5) bija neitropēnija, hiperholesterinēmija un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5), kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi anēmija (68,6% un 49,1%), neitropēnija (36,2% un 59,3%) un trombocitopēnija (34,4% un 35,2%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņoja 14,8% pacientu REACH3 un 17,0% pacientu pediatriskā grupā. Par 3. un 4. pakāpes neitropēniju ziņoja attiecīgi 9,5% un 6,7% pacientu REACH3 un 17,3% un 11,1% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju ziņoja attiecīgi 5,9% un 10,7% pieaugušo un pusaudžu vecuma pacientu REACH3 un 7,7% un 11,1% pediatrisko pacientu grupā.

Visbiežākās nehematoloģiskās zāļu blakusparādības REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5) bija attiecīgi hipertensija (15,0% un 14,5%) un galvassāpes (10,2% un 18,2%).

Visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5), kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija hiperholesterinēmija (52,3% un 54,9%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,2% un 45,5%) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (43,1% un 50,9%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes, tomēr 3. pakāpes laboratoriskās novirzes, par kurām ziņoja pediatrisko pacientu grupā, ietvēra paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (14,9%) un aspartātaminotransferāzes (11,5%) līmeni.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 18,1% pacientu REACH3 un 14,5% pacientu pediatriskajā grupā.

<u>Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā</u>

Ruksolitiniba drošumu MF pacientiem novērtēja, izmantojot ilgtermiņa novērošanas datus no diviem 3. fāzes pētījumiem (COMFORT-I un COMFORT-II), iekļaujot datus par pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu ruksolitinibu (n=301), un pacientiem, kuri ruksolitinibu lietoja pēc terapijas maiņas no kontroles zālēm (n=156). Iedarbības mediāna, ar kuru pamato zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas MF pacientiem, bija 30,5 mēneši (diapazons no 0,3 līdz 68,1 mēnesim).

Ruksolitiniba drošumu ĪP pacientiem izvērtēja, izmantojot ilgtermiņa novērošanas datus no diviem 3. fāzes pētījumiem (RESPONSE, RESPONSE 2), iekļaujot datus par pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu ruksolitinibu (n=184), un pacientiem, kuri ruksolitinibu lietoja pēc terapijas maiņas no kontroles zālēm (n=156). Iedarbības mediāna, ar kuru pamato zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas MF pacientiem, bija 41,7 mēneši (diapazons no 0,03 līdz 59.7 mēnešiem).

Ruksolitiniba drošumu akūtas GvHD pacientiem izvērtēja 3. fāzes pētījumā REACH2 un 2. fāzes pētījumā REACH4. REACH2 iekļāva datus par 201 pacientu ≥12 gadu vecumā, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu ruksolitinibu (n=152), un pacientiem, kuri lietoja ruksolitinibu pēc terapijas maiņas no labākās pieejamās terapijas (*best available therapy* – BAT) grupas (n=49). Iedarbības

mediāna, ar kuru pamato zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas, bija 8,9 nedēļas (diapazons no 0,3 līdz 66,1 nedēļai). ≥2 gadus vecu pediatrisko pacientu grupā (6 pacienti REACH2 un 45 pacienti REACH4) iedarbības mediāna bija 16,7 nedēļas (diapazons no 1,1 līdz 48,9 nedēļām).

Ruksolitiniba drošums hroniskas GvHD pacientiem tika izvērtēts 3. fāzes pētījumā REACH3 un 2. fāzes pētījumā REACH5. REACH3 iekļāva datus par 226 pacientiem ≥12 gadu vecumā, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu ruksolitinibu (n=165), un pacientiem, kuri lietoja ruksolitinibu pēc terapijas maiņas no BAT (n=61). Iedarbības mediāna, ar kuru pamato zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas, bija 41,4 nedēļas (diapazons no 0,7 līdz 127,3 nedēļām). ≥2 gadus vecu pediatrisko pacientu grupā (10 pacienti REACH3 un 45 pacienti REACH5) iedarbības mediāna bija 57,1 nedēļa (diapazons no 2,1 līdz 155,4 nedēļām).

Klīnisko pētījumu programmā nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe tika vērtēta, izmantojot CTCAE klasifikāciju, smaguma pakāpi definējot šādi: 1. pakāpe = viegla, 2. pakāpe = vidēji smaga, 3. pakāpe = smaga, 4. pakāpe = dzīvībai bīstama vai invaliditāti izraisoša, 5. pakāpe = nāve.

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības MF un ĪP (6. tabula) un akūtas un hroniskas GvHD gadījumā (7. tabula) uzskaitītas, izmantojot MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot visbiežākās. Turklāt attiecīgā katras nevēlamo blakusparādību biežuma grupa ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000) un ļoti reti (<1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

6. tabula. MF un ĪP 3. fāzes pētījumos ziņoto, ar zālēm saistīto nevēlamo blakusparādību biežuma grupas

Nevēlamā blakusparādība	**Biežuma grupa MF pacientiem**	**Biežuma grupa ĪP pacientiem**
Infekcijas un infestācijas		
Urīnceļu infekcijas[d]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Herpes zoster[d]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pneimonija	Ļoti bieži	Bieži
Sepse	Bieži	Retāk
Tuberkuloze	Retāk	Nav zināms[e]
BHV reaktivācija	Nav zināms[e]	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi[a, d]		
Anēmija[a]	-	-
4. pakāpes atbilstoši CTCAE[c] (< 6,5 g/dl)	Ļoti bieži	Retāk
3. pakāpes atbilstoši CTCAE[c] (< 8,0–6,5 g/dl)	Ļoti bieži	Bieži
Jebkuras pakāpes atbilstoši CTCAE[c]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trombocitopēnija[a]		
4. pakāpes atbilstoši CTCAE[c] (< 25 000 šūnu/mm^3)	Bieži	Retāk
3. pakāpes atbilstoši CTCAE[c] (50 000–25 000 šūnu/mm^3)	Ļoti bieži	Bieži
Jebkuras pakāpes pēc CTCAE[c]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Neitropēnija[a]		

4. pakāpes atbilstoši CTCAE[c] (< 500 šūnu/mm^3)	Bieži	Retāk
3. pakāpes atbilstoši CTCAE[c] (< 1 000–500 šūnu/mm^3)	Bieži	Retāk
Jebkuras pakāpes atbilstoši CTCAE[c]	Ļoti bieži	Bieži
Pancitopēnija[a, b]	Bieži	Bieži
Asiņošana (jebkāda asiņošana, tai skaitā intrakraniāla un kuņģa un zarnu trakta asiņošana, zilumu veidošanās un cita veida asiņošana)	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Zilumu veidošanās	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta asiņošana	Ļoti bieži	Bieži
Intrakraniāla asiņošana	Bieži	Retāk
Cita veida asiņošana (tajā skaitā asiņošana no deguna vai asiņošana pēc manipulācijas, hematūrija)	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Hiperholesterinēmija[a] (jebkura pakāpe atbilstoši CTCAE[c])	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertrigliceridēmija[a] (jebkura pakāpe atbilstoši CTCAE[c])	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ķermeņa masas palielināšanās	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi		
Reibonis	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Paaugstināts lipāzes līmenis (jebkura pakāpe atbilstoši CTCAE[c])	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Meteorisms	Bieži	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis[a]		
3. pakāpes atbilstoši CTCAE[c] (> 5–20 × NAR)	Bieži	Bieži
Jebkuras pakāpes atbilstoši CTCAE[c]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis[a]		
Jebkuras pakāpes atbilstoši CTCAE[c]	Ļoti bieži	Ļoti bieži

Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži

[a] Biežums pamatots ar jauniem laboratoriskajiem rādītājiem vai to pasliktināšanos, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

[b] Pancitopēnija definēta kā hemoglobīna līmenis <100 g/l, trombocītu skaits <100 × 10^9/l un neitrofilo leikocītu skaits <1,5 × 10^9/l (vai 2. pakāpes zems leikocītu skaits, ja nav zināms neitrofilo leikocītu skaits) vienlaicīgi vienā laboratorijas novērtējumā.

[c] Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji jeb CTCAE, 3.0 redakcija; 1. pakāpe = viegla, 2. pakāpe = vidēji smaga, 3. pakāpe = smaga, 4. pakāpe = dzīvībai bīstama.

[d] Šīs nevēlamās blakusparādības ir diskutētas tekstā.

[e] Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā.

Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas MF pacientiem var atjaunoties MF simptomi, piemēram, nogurums, kaulu sāpes, drudzis, nieze, svīšana naktīs, simptomātiska splenomegālija un ķermeņa masas samazināšanās. MF klīniskajos pētījumos septiņu dienu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas kopējais MF simptomu vērtējuma rezultāts pakāpeniski atjaunojās sākotnējā stāvoklī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

7. tabula GvHD klīniskajos pētījumos ziņoto zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas

	Akūta GvHD (REACH2)	**Akūta GvHD (pediatrisko pacientu grupa)**	**Hroniska GvHD (REACH3)**	**Hroniska GvHD (pediatrisko pacientu grupa)**
Nevēlamās blakusparādības	**Biežuma grupa**	**Biežuma grupa**	**Biežuma grupa**	**Biežuma grupa**
Infekcijas un infestācijas				
CMV infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE[3]	Ļoti bieži	Bieži	Bieži	N/P[5]
Sepse	Ļoti bieži	Bieži	-[6]	-[6]
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE[4]	Ļoti bieži	Bieži	-[6]	-[6]
Urīnceļu infekcijas	Ļoti bieži	Bieži	Bieži	Bieži
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Bieži	Bieži	Bieži	Bieži
BK vīrusa infekcijas	-[6]	-[6]	Bieži	Bieži
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Retāk	N/P[5]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Trombocitopēnija[1]	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Anēmija[1]	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Neitropēnija[1]	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži

Pancitopēnija[1,2]	Ļoti bieži	Ļoti bieži	-[6]	-[6]
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Hiperholesterinēmija[1]	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Bieži	N/P[5]	Bieži	Bieži
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	Bieži	N/P[5]	Retāk	Bieži
Ķermeņa masas palielināšanās	-[6]	-[6]	Bieži	Bieži
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	N/P[5]	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi				
Galvassāpes	Bieži	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Retāk	N/P[5]	Bieži	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Bieži	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
Paaugstināts lipāzes līmenis[1]	-[6]	-[6]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Bieži	Bieži
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Retāk	Bieži
Paaugstināts amilāzes līmenis [1]	-[6]	-[6]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Bieži	Bieži
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Bieži	N/P[5]
Slikta dūša	Ļoti bieži	Bieži	-[6]	-[6]
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Retāk	N/P[5]	-[6]	-[6]
Aizcietējums	-[6]	-[6]	Bieži	Bieži
≥3. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	N/P[5]	N/P[5]
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis[1]	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	Bieži	N/P[5]	Retāk	Bieži
Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis[1]	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	Bieži	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	N/P[5]	N/P[5]	Retāk	N/P[5]
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				

Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs[1]	-[6]	-[6]	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Bieži	N/P[5]
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Bieži	N/P[5]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs[1]	-[6]	-[6]	Ļoti bieži	Bieži
3. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	Bieži	N/P[5]
4. pakāpes atbilstoši CTCAE	-[6]	-[6]	N/P[5]	N/P[5]

[1] Biežums pamatots ar jauniem laboratoriskajiem rādītājiem vai to pasliktināšanos, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.
[2] Pancitopēnija definēta kā hemoglobīna līmenis <100 g/l, trombocītu skaits <100 × 10^9/l un neitrofilo leikocītu skaits <1,5 × 10^9/l (vai 2. pakāpes zems leikocītu skaits, ja nav zināms neitrofilo leikocītu skaits) vienlaicīgi vienā laboratorijas novērtējumā.
[3] CTCAE 4.03 versija.
[4] ≥3. pakāpes sepse ietver 20 (10%) 5. pakāpes notikumus REACH2. 5. pakāpes notikumi pediatriskajā grupā netika novēroti.
[5] Nav piemērojams: gadījumi nav ziņoti.
[6] "-": blakusparādība šai indikācijai nav novērota.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Anēmija
MF 3. fāzes klīniskajos pētījumos vidējais laiks līdz pirmajai 2. pakāpes (pēc *CTCAE* klasifikācijas) vai smagākas anēmijas izpausmei bija 1,5 mēneši. Viena pacienta (0,3%) ārstēšana anēmijas dēļ tika pārtraukta.

Pacientiem, kuri saņēma ruksolitinibu, hemoglobīna līmeņa vidējā pazemināšanās zemāko līmeni aptuveni 10 g/l zem sākotnējā stāvokļa rādītāja sasniedza pēc 8-12 ārstēšanās nedēļām, un pēc tam līmenis pakāpeniski atjaunojās, sasniedzot jaunu līdzsvara koncentrāciju, kas bija par aptuveni 5 g/l zemāka par sākotnējā stāvokļa rādītāju. Šādas svārstības pacientiem tika novērotas neatkarīgi no tā, vai ārstēšanas laikā tika pārlietas asinis.

Randomizētā placebo kontrolētā *COMFORT-I* pētījumā 60,6% ar ruksolitinibu ārstēto MF pacientu un 37,7% ar placebo ārstēto MF pacientu randomizētās ārstēšanas laikā pārlēja eritrocītu masu. *COMFORT-II* pētījumā eritrocītu masu pārlēja 53,4% ruksolitiniba grupas pacientu un 41,1% pacientu grupā, kas saņēma labāko pieejamo terapiju.

Pivotālo pētījumu randomizētajos periodos pacientiem ar ĪP anēmija bija retāk nekā pacientiem ar MF (40,8%, salīdzinot ar 82,4% pacientu). ĪP pacientu populācijā par 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumiem (pēc CTCAE) ziņoja 2,7% pacientu, bet MF pacientu populācijā to biežums bija 42,56%.

Akūtas (REACH2) un hroniskas (REACH3) GvHD 3. fāzes pētījumos par anēmiju (jebkuras pakāpes) ziņoja 75,0% un 68,6% pacientu, un par CTCAE 3. pakāpes anēmiju ziņoja attiecīgi 47,7% un 14,8% pacientu. Pediatriskiem pacientiem ar akūtu un hronisku GvHD par anēmiju (jebkuras pakāpes) ziņoja 70,8% un 49,1% pacientu, par CTCAE 3. pakāpi ziņoja attiecīgi 45,8% un 17,0% pacientu.

Trombocitopēnija
MF 3. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija, vidējais laiks līdz tās sākumam bija aptuveni astoņas nedēļas. Pēc devas samazināšanas vai zāļu lietošanas pārtraukšanas trombocitopēnija parasti bija atgriezeniska. Laika, kurā trombocītu skaits atjaunojās līmenī virs 50 000/mm^3, mediāna bija 14 dienas. Randomizētajā periodā trombocītu masu

pārlēja 4,7% pacientu, kuri saņēma ruksolitinibu, un 4,0% pacientu, kuri saņēma kontroles shēmas. Trombocitopēnijas dēļ terapiju pārtrauca 0,7% pacientu, kuri saņēma ruksolitinibu, un 0,9% pacientu, kuri saņēma kontroles shēmas. Pacientiem, kuriem pirms ruksolitiniba lietošanas uzsākšanas trombocītu skaits bija 100 000-200 000/mm^3, 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija tika novērota biežāk nekā pacientiem, kuriem trombocītu skaits bija >200 000/mm^3 (64,2%, salīdzinot ar 38,5%).

Pivotālo pētījumu randomizētajos periodos pacientiem ar ĪP trombocitopēnija bija retāk (16,8% pacientu) nekā pacientiem ar MF (69,8% pacientu). Pacientiem ar ĪP smaga trombocitopēnija (t. i., 3. un 4. pakāpes atbilstoši CTCAE) bija retāk (2,7%) nekā pacientiem ar MF (11,6%).

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH2) 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija tika novērota attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH3) 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija bija retāk (5,9% un 10,7%) nekā akūtas GvHD gadījumā. 3. pakāpes (14,6%) un 4. pakāpes (22,4 %) trombocitopēnijas biežums pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD bija mazāks nekā REACH2. Pediatriskiem pacientiem ar hronisku GvHD 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas biežums bija zemāks (7,7% un 11,1%) nekā pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD.

Neitropēnija
MF 3. fāzes pētījumos pacientiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, laika mediāna līdz tās sākumam bija 12 nedēļas. Randomizētajā periodā par devas lietošanas atlikšanu vai samazināšanu neitropēnijas dēļ ziņoja 1,0% pacientu, un 0,3% pacientu neitropēnijas dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta.

ĪP pacientu 3. fāzes pētījumos randomizētajā periodā par neitropēniju ziņoja 1,6% pacientu, kuri lietoja ruksolitinibu salīdzinājumā ar 7% pacientu, kuri saņēma atsauces zāles. Ruksolitiniba grupā vienam pacientam attīstījās 4. pakāpes neitropēnija pēc CTCAE. No pacientiem, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, pagarinātā novērošanas laikā 2 pacienti ziņoja par 4. pakāpes neitropēniju atbilstoši CTCAE klasifikācijai.

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH2) 3. un 4. pakāpes neitropēnija tika novērota attiecīgi 17,9% un 20,6% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH3) 3. un 4. pakāpes neitropēnija bija retāk (9,5% un 6,7%) nekā akūta GvHD gadījumā. Pediatriskiem pacientiem 3. un 4. pakāpes neitropēnijas biežums bija attiecīgi 32,0% un 22,0% akūtas GvHD gadījumā un attiecīgi 17,3% un 11,1% hroniskas GvHD gadījumā.

Asiņošana
MF pivotālajos 3. fāzes pētījumos par asiņošanas gadījumiem (tai skaitā intrakraniālā asiņošana un kuņģa un zarnu trakta asiņošana, zilumu veidošanos un cita asiņošana) ziņoja 32,6% pacientu, kuri saņēma ruksolitinibu, un 23,2% pacientu, kuri saņēma atsauces zāles (placebo vai labāko pieejamo terapiju). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ruksolitinibu vai atsauces zālēm, 3. līdz 4. pakāpes gadījumu biežums bija līdzīgs (4,7%, salīdzinot ar 3,1%). Terapijas laikā vairums pacientu ar asiņošanas gadījumiem ziņoja par zilumu veidošanos (65,3%). Par zilumu veidošanās gadījumiem biežāk ziņoja pacientiem, kuri saņēma ruksolitinibu, nekā pacientiem, kuri saņēma atsauces zāles (21,3%, salīdzinot ar 11,6%). Par intrakraniālo asiņošanu tika ziņots 1% pacientu, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, un 0,9%, kuri ārstēti ar atsauces zālēm. Par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu tika ziņots 5,0% pacientu, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, salīdzinot ar 3,1%, kas ārstēti ar atsauces zālēm. Par citiem asiņošanas gadījumiem (tai skaitā par tādiem gadījumiem kā asiņošana no deguna, asiņošana pēc manipulācijām un hematūrija) tika ziņots 13,3% pacientu, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, un 10,3% pacientu, kuri ārstēti ar atsauces zālēm.

MF 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa novērošanas periodā asiņošanas notikumu kumulatīvais biežums palielinājās proporcionāli novērošanas laikam. Zilumu veidošanās bija visbiežāk ziņotie asiņošanas gadījumi (33,3%). Par intrakraniālu un kuņģa un zarnu trakta asiņošanu ziņoja attiecīgi 1,3% un 10,1% pacientu.

ĪP pacientu 3. fāzes pētījumu salīdzināšanas periodā par asiņošanas gadījumiem (tai skaitā intrakraniālu un kuņģa un zarnu trakta asiņošanu, zilumu veidošanos un cita veida asiņošanu) ziņoja

16,8% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu, 15,3% labāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE pētījumā un 12,0% labāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE 2 pētījumā. Par zilumu veidošanos ziņoja 10,3% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu, 8,1% labāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE pētījumā un 2,7% labāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE 2 pētījumā. Ruksolitinibu saņēmušajiem pacientiem nenovēroja intrakraniālas vai kuņģa un zarnu trakta asiņošanas gadījumus. Vienam ar ruksolitinibu ārstētam pacientam ziņots par 3. pakāpes asiņošanas gadījumu (asiņošana pēc manipulācijas). Par 4. pakāpes asiņošanas gadījumiem ziņojumu nebija. Par cita veida asiņošanu (tai skaitā asiņošanu no deguna, asiņošanu pēc manipulācijām vai smaganu asiņošanu) ziņoja 8,7% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu, 6,3% labāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE pētījumā un 6,7% vislabāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE 2 pētījumā.

ĪP 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa novērošanas periodā asiņošanas notikumu kumulatīvais biežums palielinājās proporcionāli novērošanas laikam. Zilumu veidošanās bija visbiežāk ziņotie asiņošanas gadījumi (17,4%). Par intrakraniālu un kuņģa un zarnu trakta asiņošanu ziņoja attiecīgi 0,3% un 3,5% pacientu.

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījuma (REACH2) salīdzinošajā periodā par asiņošanas gadījumiem ziņoja attiecīgi 25,0% un 22,0% pacientu ruksolitiniba un BAT grupā. Asiņošanas gadījumu apakšgrupas ārstēšanas grupās kopumā bija līdzīgas: zilumu veidošanās (5,9% ruksolitiniba salīdzinājumā ar 6,7% BAT grupā), kuņģa un zarnu trakta asiņošanas gadījumi (9,2% salīdzinājumā ar 6,7%) un citi asiņošanas gadījumi (13,2% salīdzinājumā ar 10,7%). Par intrakraniālas asiņošanas gadījumiem ziņoja 0,7% pacientu BAT grupā, bet ruksolitiniba grupā par šādiem gadījumiem netika ziņots. Pediatriskiem pacientiem asiņošanas biežums bija 23,5%. Notikumi, par kuriem ziņoja ≥5% pacientu, bija hemorāģisks cistīts un deguna asiņošana (katrs 5,9%). Pediatriskiem pacientiem netika ziņots par intrakraniālas asiņošanas gadījumiem.

Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījuma (REACH3) salīdzinošajā periodā par asiņošanas gadījumiem ziņoja attiecīgi 11,5% un 14,6% pacientu ruksolitiniba un BAT grupā. Asiņošanas gadījumu apakšgrupas ārstēšanas grupās kopumā bija līdzīgas: zilumu veidošanās (4,2% ruksolitiniba salīdzinājumā ar 2,5% BAT grupā), kuņģa un zarnu trakta asiņošanas gadījumi (1,2% salīdzinājumā ar 3,2%) un citi asiņošanas gadījumi (6,7% salīdzinājumā ar 10,1%). Pediatriskiem pacientiem asiņošanas biežums bija 9,1%. Ziņotie notikumi bija deguna asiņošana, hematohēzija, hematoma, pēcprocedūras asiņošana un ādas asiņošana (katra 1,8%). Pacientiem ar hronisku GvHD netika ziņots par intrakraniālas asiņošanas gadījumiem.

Infekcijas
Pivotālajos MF 3. fāzes pētījumos par 3. vai 4. pakāpes urīnceļu infekciju ziņoja 1,0% pacientu, *herpes zoster* – 4,3% pacientu un par tuberkulozi ziņoja 1,0% pacientu. 3. fāzes klīniskajos pētījumos par sepsi ziņoja 3,0% pacientu. Pacientu, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, pagarinātās novērošanas periodā nenovēroja noslieci uz sepses rādītāja palielināšanos laika gaitā.

ĪP pacientu 3. fāzes pētījumu randomizētajā periodā ziņoja par vienu (0,5%) 3. pakāpes (pēc CTCAE) urīnceļu infekciju un nevienu 4. pakāpes urīnceļu infekciju. *Herpes zoster* rādītājs ĪP pacientiem bija līdzīgs (4,3%) kā MF pacientiem (4,0%). Ziņoja par vienu 3. pakāpes neiralģijas pēc herpes infekcijas (pēc CTCAE) gadījumu ĪP pacientam. Par pneimoniju ziņoja 0,5% pacientu, kurus ārstēja ar ruksolitinibu, salīdzinot ar 1,6% pacientu, kuri saņēma atsauces zāles. Neviens ruksolitiniba grupas pacients neziņoja par sepsi vai tuberkulozi.

ĪP 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa novērošanas periodā bieži ziņotās infekcijas bija urīnceļu infekcijas (11,8%), *herpes zoster* (14,7%) un pneimonija (7,1%). Par sepsi ziņoja 0,6% pacientu. Neviens pacients neziņoja par tuberkulozi ilgtermiņa novērošanas periodā.

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījuma (REACH2) *salīdzinošajā periodā* par urīnceļu infekcijām ziņoja 9,9% (≥3. pakāpe, 3,3%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 10,7% (≥3. pakāpe, 6,0%) BAT grupā. Par CMV infekcijām ziņoja 28,3% (≥3. pakāpe, 9,3%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 24,0% (≥3. pakāpe, 10,0%) BAT grupā. Par sepses gadījumiem ziņoja 12,5% (≥3. pakāpe, 11,1%)

pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 8,7% (≥3. pakāpe, 6,0%) BAT grupā. Par BK vīrusa infekciju ziņoja tikai ruksolitiniba grupā 3 pacientiem ar vienu 3. pakāpes notikumu. *Pagarinātā novērošanas periodā* ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem par urīnceļu infekcijām ziņoja 17,9% (≥3. pakāpe, 6,5%) pacientu un par CMV infekcijām ziņoja 32,3% (≥3. pakāpe, 11,4%) pacientu. CMV infekcija ar orgānu iesaistīšanos tika novērota tikai dažiem pacientiem; par CMV kolītu, CMV enterītu un jebkuras pakāpes CMV kuņģa un zarnu trakta infekciju ziņoja attiecīgi četriem, diviem un vienam pacientam. Par sepses gadījumiem, tajā skaitā jebkuras pakāpes septisko šoku, ziņoja 25,4% (≥3. pakāpe, 21,9%) pacientu. Par urīnceļu infekcijām un sepses gadījumiem ziņoja retāk pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD (katram 9,8%), salīdzinot ar pieaugušajiem un pusaudžiem. Par CMV infekcijām ziņoja 31,4% pediatrisko pacientu (3. pakāpe, 5,9%).

Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījuma (REACH3) *salīdzinošajā periodā* par urīnceļu infekcijām ziņoja 8,5% (≥3. pakāpe, 1,2%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 6,3% (≥3. pakāpe, 1,3%) BAT grupā. Par BK vīrusa infekciju ziņoja 5,5% (≥3. pakāpe, 0,6%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 1,3% BAT grupā. Par CMV infekcijām ziņoja 9,1% (≥3. pakāpe, 1,8%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 10,8% (≥3. pakāpe, 1,9%) BAT grupā. Par sepses gadījumiem ziņoja 2,4% (≥3. pakāpe, 2,4%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 6,3% (≥3. grupā, 5,7%) BAT grupā. *Pagarinātā novērošanas periodā* ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem par urīnceļu infekcijām un BK vīrusa infekcijām ziņoja attiecīgi 9,3% (≥3. pakāpe, 1,3%) un 4,9% (≥3. pakāpe, 0,4%) pacientu. Par CMV infekcijām un sepses gadījumiem ziņoja attiecīgi 8,8% (≥3. pakāpe, 1,3%) un 3,5% (≥3. pakāpe, 3,5%) pacientu. Pediatriskiem pacientiem ar hronisku GvHD par urīnceļu infekcijām ziņoja 5,5% (3. pakāpe, 1,8%) pacientu, un par BK vīrusa infekciju ziņoja 1,8% (ne ≥3. pakāpi) pacientu. CMV infekcijas (ne ≥3. pakāpes) radās 7,3% pacientu.

Paaugstināts lipāzes līmenis
RESPONSE pētījuma randomizācijas periodā lipāzes līmeņa paaugstināšanās bija biežāka ruksolitinibu grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, galvenokārt atšķirību dēļ starp 1. pakāpes paaugstināšanos (18,2% salīdzinājumā ar 8,1%). ≥2. pakāpes paaugstināšanās bija līdzīga starp ārstēšanas grupām. RESPONSE 2 pētījumā biežums ruksolitiniba un kontroles grupā bija līdzīgs (10,8% salīdzinājumā ar 8%). ĪP 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa novērošanas periodā 7,4% un 0,9% pacientu ziņoja par 3. un 4. pakāpes lipāzes līmeņa paaugstināšanos. Šiem pacientiem netika ziņots par pankreatīta pazīmēm un simptomiem vienlaicīgi ar paaugstinātu lipāzes līmeni.

MF 3. fāzes pētījumos par augstām lipāzes vērtībām ziņoja 18,7% un 19,3% pacientu ruksolitiniba grupās, salīdzinot ar 16,6% un 14,0% kontroles grupās attiecīgi COMFORT I un COMFORT II pētījumos. Pacientiem ar paaugstinātu lipāzes līmeni netika ziņots par vienlaicīgiem pankreatīta simptomiem.

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījuma (REACH2) *salīdzinošajā periodā* par jaunām lipāzes vērtībām vai to pasliktināšanos ziņoja 19,7% pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 12,5% BAT grupā; attiecīgā 3. pakāpes (3,1% pret 5,1%) un 4. pakāpes (0% pret 0,8%) paaugstināšanās bija līdzīga. Ar ruksolitinibu ārstēto pacientu pagarinātā novērošanas periodā par lipāzes līmeņa paaugstināšanos ziņoja 32,2% pacientu; par 3. un 4. pakāpes paaugstināšanos ziņoja attiecīgi 8,7% un 2,2% pacientu. Par paaugstinātu lipāzes līmeni ziņoja 20,4% pediatrisko pacientu (3. un 4. pakāpe: attiecīgi 8,5% un 4,1%).

Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījuma (REACH3) *salīdzinošajā periodā* par jaunām lipāzes vērtībām vai to pasliktināšanos ziņoja 32,1% pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 23,5% BAT grupā; attiecīgā 3. pakāpes (10,6% pret 6,2%) un 4. pakāpes (0,6% pret 0%) paaugstināšanās bija līdzīga. Ar ruksolitinibu ārstēto pacientu pagarinātā novērošanas periodā par paaugstinātu lipāzes līmeni ziņoja 35,9% pacientu; 3. un 4. pakāpe tika novērota attiecīgi 9,5% un 0,4% pacientu. Pediatriskiem pacientiem par lipāzes līmeņa paaugstināšanos ziņoja retāk (20,4%, 3. un 4. pakāpe: attiecīgi 3,8% un 1,9%).

Paaugstināts sistoliskais asinsspiediens
MF 3. fāzes pivotālos klīniskajos pētījumos 31,5% pacientu vismaz vienā vizītē tika novērota sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās par 20 mmHg vai vairāk salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli,

salīdzinot ar 19,5% pacientu kontroles grupā. COMFORT-I (MF pacienti) pētījumā sistoliskā asinsspiediena vidējā paaugstināšanās bija no 0 līdz 2 mmHg ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pazemināšanos par no 2 līdz 5 mmHg placebo grupā. COMFORT-II pētījumā vidējās vērtības ar ruksolitinibu ārstētiem MF pacientiem un pacientiem kontroles grupā bija nedaudz atšķirīgas.

Pivotālā pētījuma randomizētajā periodā ĪP pacientiem vidējais sistoliskais asinsspiediens ruksolitiniba grupā paaugstinājās par 0,65 mm/Hg, salīdzinot ar pazemināšanos par 2 mm/Hg BAT saņēmušo pacientu grupā.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskie pacienti
Drošumu kopumā analizēja 106 pacientiem vecumā no 2 līdz <18 gadiem ar GvHD: 51 pacientam (45 pacienti REACH4 un 6 pacienti REACH2) akūtas GvHD pētījumos un 55 pacientiem (45 pacienti REACH5 un 10 pacienti REACH3) hroniskas GvHD pētījumos. Pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar ruksolitinibu, novērotais drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

Gados vecāk pacienti
Drošumu kopumā analizēja 29 pacientiem REACH2 pētījumā un 25 pacientiem REACH3 pētījumā, kuri bija >65 gadus veci un kurus ārstēja ar ruksolitinibu. Kopumā netika atklāti jauni drošuma apsvērumi, un drošuma profils pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, kopumā atbilst no 18 līdz 65 gadus vecu pacientu drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Antidots ruksolitiniba pārdozēšanas gadījumos nav zināms. Pieņemama akūtā panesamība novērota lietojot vienreizējas devas līdz 200 mg. Atkārtotu devu, kas lielākas par ieteicamajām, lietošana ir saistīta ar pastiprinātu kaulu smadzeņu nomākumu, tai skaitā leikopēniju, anēmiju un trombocitopēniju. Jāordinē piemērota uzturoša terapija.

Nav paredzams, ka hemodialīze paātrinās ruksolitiniba eliminmāciju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EJ01

Darbības mehānisms

Ruksolitinibs ir selektīvs JAK (*Janus Associated Kinases*) – JAK1 un JAK2 – inhibitors (JAK1 un JAK2 enzīmu IK_{50} vērtības ir attiecīgi 3,3 un 2,8 nmol). Šie enzīmi ir daudzu hemopoēzei un imūnai funkcijai nozīmīgu citokīnu un augšanas faktoru signālu mediatori.

MF un ĪP ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi, par kuriem zināms, ka tie ir saistīti ar JAK1 un JAK2 signālsistēmas regulācijas traucējumiem. Tiek uzskatīts, ka šo regulācijas traucējumu pamatā ir augsts cirkulējošo citokīnu līmenis, kas aktivē JAK-STAT ķēdi, izraisa mutējošā gēna ekspresijas produkta, piemēram, JAK2V617F, funkciju izmaiņas un nomāc negatīvās regulācijas mehānismus. Pacientiem ar

MF JAK signālsistēmas regulācijas traucējumi izpaužas neatkarīgi no JAK2V617F mutācijas statusa. Vairāk nekā 95% ĪP pacientu ir atklātas aktivizējošas JAK2 (V617F vai 12. eksona) mutācijas.

Ruksolitinibs inhibē JAK-STAT signālsistēmu un šūnu proliferāciju citokīnatkarīgos ļaundabīgu hematoloģisku patoloģiju šūnu modeļos, kā arī Ba/F3 šūnu, kas mutējoša JAK2V617F proteīna ekspresijas dēļ kļuvušas citokīnneatkarīgas, proliferāciju (IK_{50} = 80 līdz 320 nmol).

JAK-STAT signālceļiem ir nozīme vairāku GvHD patoģenēzei svarīgu imūnās sistēmas šūnu tipu attīstības, proliferācijas un aktivizēšanas regulēšanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ruksolitinibs inhibē citokīnu inducētu STAT3 fosforilēšanos veselu indivīdu, kā arī MF un ĪP pacientu pilnasinīs. Divas stundas pēc devas lietošanas ruksolitinibs maksimāli inhibēja STAT3 fosforilēšanos, kas pēc astoņām stundām gan veseliem indivīdiem, gan MF pacientiem atjaunojās gandrīz sākotnējā stāvoklī. Tas norāda, ka organismā neuzkrājas ne ruksolitinibs, ne tā aktīvie metabolīti.

Indivīdiem ar MF pēc ārstēšanas ar ruksolitinibu pazeminājās sākotnēji paaugstinātais iekaisuma marķieru, piemēram, TNFα. IL-6 un CRP līmenis, kas saistīts ar sistēmiskajiem simptomiem. MF pacienti laika gaitā nekļuva rezistenti pret ruksolitiniba terapijas farmakodinamisko iedarbību. Līdzīgi arī pacientiem ar ĪP sākotnējā stāvoklī bija paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis, kas pazeminājās pēc ārstēšanas ar ruksolitinibu.

Visaptverošā QT intervāla pētījuma laikā veselām personām netika novērots, ka vienreizēju supraterapeitisku ruksolitiniba devu līdz pat 200 mg iedarbība pagarinātu QT/QTc intervālu. Tas liecina, ka ruksolitinibs neietekmē sirds repolarizāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Mielofibroze
Divi randomizēti 3. fāzes pētījumi (COMFORT-I un COMFORT-II) tika veikti, iesaistot MF pacientus (ar primāru MF, MF pēc ĪP vai MF pēc esenciālas trombocitēmijas). Abos pētījumos pacientiem bija palpējama splenomegālija vismaz 5 cm zem ribu loka un vidēji augsts risks vai augsts risks atbilstoši Starptautiskās darba grupas (IWG *International Working Group*) saskaņotajiem kritērijiem. Ruksolitiniba sākuma deva tika noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu. Pacienti ar trombocītu skaitu ≤100 000/mm^3 nebija piemēroti dalībai COMFORT pētījumos, bet 69 pacienti tika iekļauti EXPAND pētījumā, Ib fāzes atklātā, devas noteikšanas pētījumā pacientiem ar MF (ar primāru MF, MF pēc ĪP vai MF pēc esenciālas trombocitēmijas) un sākotnējo trombocītu skaitu ≥50 000 un <100 000/mm^3.

COMFORT-I bija dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, iesaistot 309 pacientus, kuri bija rezistenti pret pieejamo terapiju vai kuriem tā nebija piemērota. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija indivīdu daļa, kuriem pēc 24 nedēļām liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija samazinājies par ≥35%, nosakot ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI) vai datortomogrāfiju (DT).

Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks, cik ilgi saglabājās liesas apjoma samazināšanās par ≥35% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, pacientu daļa, kuriem pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par ≥50% bija samazinājies kopējais simptomu novērtējuma punktu skaits, kopējā novērtējuma punktu skaita izmaiņas pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (nosakot pēc modificētās MF simptomu vērtēšanas veidlapas (MFSAF) dienasgrāmatas 2.0 redakcijas) un kopējā dzīvildze.

COMFORT-II bija atklāts, randomizēts pētījums, kurā iesaistīti 219 pacienti. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 ruksolitiniba un labākās pieejamās terapijas grupās. Labākās pieejamās terapijas grupā 47% pacientu saņēma hidroksiurīnvielas atvasinājumus, bet 16% pacientu saņēma glikokortikoīdus.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēc 48 nedēļām liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija samazinājies par ≥35% (nosakot ar MRI vai DT).

Sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kuriem līdz 24. nedēļai tika sasniegta liesas sākotnējā apjoma samazināšanās par ≥35% un par ≥35% samazinātā sākotnējā apjoma saglabāšanās.

COMFORT-I un COMFORT-II pētījumos pacientu sākotnējie demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji terapijas grupās bija līdzīgi.

8. tabula. Pacientu, kuriem liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājās par ≥35%, īpatsvars (pēc 24 nedēļām COMFORT-I pētījumā un pēc 48 nedēļām COMFORT-II) pētījumā (*ITT; intention to treat* – ar nolūku ārstēt)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruksolitinibs (n = 155)	Placebo (n = 153)	Ruksolitinibs (n = 144)	Labākā pieejamā terapija (n = 72)
Laika punkts	Pēc 24 nedēļām		Pēc 48 nedēļām	
Personu, kuriem liesas apjoms samazinājās par ≥35%, skaits (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% ticamības intervāls	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-vērtība	<0,0001		<0,0001	

Ruksolitiniba grupā ievērojami lielākam pacientu īpatsvaram liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājās par ≥35% (8. tabula). Šī samazināšanās nebija atkarīga ne no JAK2V617F mutācijas klātbūtnes (9. tabula), ne no slimības apakštipa (primāra MF, primāra MF pēc ĪP vai MF pēc esenciālas trombocitēmijas).

9. tabula. Pacientu, kuriem liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājās par ≥35%, procentuālais daudzums atkarībā no JAK mutācijas statusa (drošuma grupa)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruksolitinibs		Placebo		Ruksolitinibs		Labākā pieejamā terapija	
JAK mutācijas statuss	Pozitīvs (N = 113) n (%)	Negatīvs (N = 40) n (%)	Pozitīvs (N = 121) n (%)	Negatīvs (N = 27) n (%)	Pozitīvs (N = 110) n (%)	Negatīvs (N = 35) n (%)	Pozitīvs (N = 49) n (%)	Negatīvs (N = 20) n (%)
Personu, kuriem liesas apjoms samazinājās par ≥35%, skaits (%)	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Laika punkts	Pēc 24 nedēļām				Pēc 48 nedēļām			

Liesas atbildes reakcijas (apjoma samazināšanās par ≥35%) saglabāšanās vismaz 24 nedēļas varbūtība, lietojot ruksolitinibu, COMFORT-I pētījumā un COMFORT-II pētījumā bija attiecīgi 89% un 87%. COMFORT-II pētījumā liesas atbildes reakcija vismaz 48 nedēļas saglabājās 52% pacientu.

COMFORT-I pētījumā ruksolitiniba grupā 45,9% pētāmās personas līdz 24. nedēļai bija sasniegušas sākotnējā kopējā novērtējuma punktu skaita uzlabošanos par ≥50% (nosakot atbilstoši MFSAF dienasgrāmatas 2.0 versijai) salīdzinājumā ar 5,3% placebo grupā (p<0,0001, izmantojot hī kvadrāta testu). 24. nedēļā vispārējā veselības stāvokļa vidējās izmaiņas, nosakot pēc EORTC QLQ C30 skalas, ruksolitiniba un placebo grupā bija attiecīgi +12,3 un –3,4 (p<0,0001).

COMFORT-I pētījumā pēc novērošanas perioda, kura mediāna bija 34,3 mēneši, mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 27,1%, salīdzinot ar 35,1% pacientu, kuri bija randomizēti placebo grupā (RA=0,687, 95% TI 0,459; 1,029, p=0,0668).

COMFORT-I pētījumā pēc novērošanas perioda, kura mediāna bija 61,7 mēneši, mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 44,5% (69 no 155 pacientiem), salīdzinot ar 53,2% (82 no 154) pacientu, kuri bija randomizēti placebo grupā. Nāves risks samazinājās par 31% ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar placebo grupu (RA=0,69, 95% TI 0,50;0,96, p=0,025).

COMFORT-II pētījumā pēc novērošanas perioda, kura mediāna bija 34,7 mēneši, mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 19,9%, salīdzinot ar 30,1% pacientu, kuri bija randomizēti labākās pieejamās terapijas jeb BAT grupā (RA=0,48, 95% TI 0,28; 0,85, p=0,009). Abos pētījumos ruksolitiniba grupā novēroto mazāko mirstības rādītāju galvenokārt pamatoja rezultāti, kas bija iegūti pēc policitēmijas vai esenciālas trombocitēmijas apakšgrupās.

COMFORT-II pētījumā pēc novērošanas perioda, kura mediāna bija 55,9 mēneši, mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 40,4% (59 no 146 pacientiem), salīdzinot ar 47,9% (35 no 73 pacientiem) pacientu, kuri bija randomizēti labākās pieejamās terapijas jeb BAT grupā. Nāves risks samazinājās par 33% ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar BAT grupu (RA=0,67, 95% TI 0,44; 1,02, p=0,062).

Īstā policitēmija
Randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts 3. fāzes pētījums (RESPONSE) tika veikts, iesaistot 222 pacientus ar ĪP, kuri bija rezistenti pret hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai to nepanesa (saskaņā ar Eiropas LeukemiaNet (ELN) starptautiskās darba grupas publicētajiem kritērijiem). 110 pacienti tika randomizēti ruksolitiniba grupā, un 112 pacienti tika randomizēti BAT grupā. Ruksolitiniba sākuma deva bija 10 mg divas reizes dienā. Vēlāk devas katram pacientam tika pielāgotas, pamatojoties uz panesamību un efektivitāti. Maksimālā deva bija 25 mg divas reizes dienā. BAT katram pacientam atsevišķi izvēlējās pētnieks, un tā ietvēra hidroksiurīnvielas atvasinājumus (59,5% pacientu), interferonu/pegilēto interferonu (11,7% pacientu), anagrelīdu (7,2% pacientu), pipobromānu (1,8% pacientu) un novērošanu (15,3% pacientu).

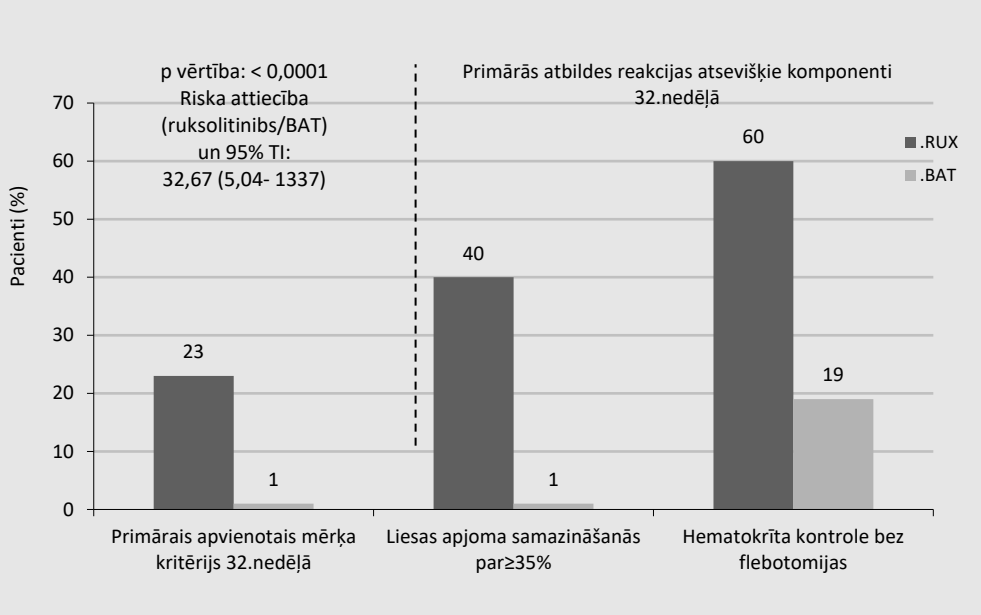
Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimības raksturojošie rādītāji abās terapijas grupās bija līdzīgi. Vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons no 33 līdz 90 gadiem). Ruksolitiniba grupas pacientiem ĪP diagnozes noteikšanas laika mediāna bija 8,2 gadi, un viņi vidēji aptuveni trīs gadus jau bija saņēmuši hidroksiurīnvielas atvasinājumus. Vairumam pacientu (>80%) pēdējās 24 nedēļās pirms skrīninga bija veiktas vismaz divas flebotomijas. Salīdzinoši dati par ilgtermiņa dzīvildzi un slimības komplikāciju sastopamību nav pieejami.

Primārais apvienotais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 32. nedēļai bija sasnieguši gan stāvokli, kad viņi nebija piemēroti flebotomijai (HCT kontrolei), gan sākotnējā liesas apjoma samazināšanos par ≥35%. Piemērotība flebotomijai bija definēta kā apstiprināts HCT>45%, t.i., par vismaz trīs procentpunktiem lielāks par sākotnējā stāvoklī noteikto, vai apstiprināts HCT>48%, atkarībā no tā, kura rādītāja vērtība ir mazāka. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kas sasniedza primāro mērķa kritēriju un kuriem līdz 48. nedēļai nebija slimības progresēšanas, kā arī pacientu īpatsvars, kuri līdz 32. nedēļai bija sasnieguši pilnīgu hematoloģisku remisiju.

Šajā pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs, un ruksolitiniba grupā lielāks pacientu īpatsvars sasniedza primāro apvienoto mērķa kritēriju, kā arī visus tā atsevišķos komponentus. Primāru atbildes reakciju sasniedza ievērojami lielāks ar ruksolitinibu ārstēto pacientu īpatsvars (23%) nekā BAT saņēmušo pacientu īpatsvars (0,9%; p<0,0001). Hematokrīta kontroli ruksolitiniba grupā sasniedza 60% pacientu salīdzinājumā ar 18,8% BAT grupā, un liesas apjoma samazināšanos par ≥35% ruksolitiniba grupā sasniedza 40% pacientu salīdzinājumā ar 0,9% BAT grupā (1. attēls).

Tika sasniegti arī abi galvenie sekundārie mērķa kritēriji. Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza pilnīgu hematoloģisku remisiju, ruksolitiniba grupā bija 23,6% salīdzinājumā ar 8,0% BAT grupā (p=0,0013), un pacientu īpatsvars, kuri līdz 48. nedēļai bija sasniegusi noturīgu primāru atbildes reakciju, ruksolitiniba un BAT grupā bija attiecīgi 20% un 0,9% (p<0,0001).

1. attēls. Pacienti, kuri līdz 32. nedēļai bija sasnieguši primāro mērķa kritēriju un tā komponentus



Simptomu intensitāte tika novērtēta, izmantojot MPN-SAF kopējo simptomu novērtējuma elektronisko pacienta dienasgrāmatu, kas sastāv no 14 jautājumiem. 32. nedēļā 49% un 64% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu sasniedza attiecīgi TSS-14 un TSS-5 novērtējuma punktu skaita samazināšanos par ≥50% salīdzinājumā ar tikai 5% un 11% pacientu BAT grupā.

Ārstēšanas ieguvuma uztveri noteica, izmantojot Izmaiņu vispārējās uztveres pacientu anketu (PGIC – *Patient Global Impression of Change*). 66% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 19% BAT saņēmušo pacientu ziņoja par stāvokļa uzlabošanos jau četras nedēļas pēc ārstēšanas sākuma. Ārstēšanas ieguvuma uztveres novērtējums 32. nedēļā arī bija augstāks ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem (78%, salīdzinot ar 33%).

Papildu analīzes RESPONSE pētījumā, lai izvērtētu atbildes reakcijas noturīgumu, veica 80. nedēļā un 256. nedēļā pēc randomizācijas. No 25 pacientiem, kuri bija sasnieguši primāro atbildes reakciju 32. nedēļā, 3 pacientiem bija uzlabošanās līdz 80. nedēļai un 6 pacientiem – līdz 256. nedēļai. Varbūtība, ka atbildes reakcija būs saglabājusies no 32. nedēļas līdz 80. nedēļai un 256. nedēļai, bija attiecīgi 92% un 74% (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Primārās atbildes reakcijas noturība RESPONSE pētījumā

	32. nedēļa	80. nedēļa	256. nedēļa
Primārā atbildes reakcija, kas sasniegta 32. nedēļā* n/N (%)	25/110 (23%)	n/p	n/p
Pacienti, kuriem saglabājās primārā atbildes reakcija	n/p	22/25	19/25
Primārās atbildes reakcijas saglabāšanās varbūtība	n/p	92%	74%
* Saskaņā ar primāro atbildes reakcijas saliktā mērķa kritērijiem: flebotomijas neesamība (HCT kontrole) un liesas tilpuma samazināšanos par ≥35% no sākotnējā stāvokļa. n/a: nav piemērojams.			

Otrs randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts 3.b fāzes pētījums (RESPONSE 2) tika veikts, iesaistot 149 pacientus ar ĪP, kuri bija rezistenti pret hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai to nepanesa, bet bez palpējamas splenomegālijas. Primārais mērķa kritērijs, ko definēja kā pacientu īpatsvars, kuri līdz 28. nedēļai sasniedza HCT kontroli (nav piemēroti flebotomijai), bija sasniegts (62,2% ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 18,7% BAT grupā). Sekundārais mērķa kritērijs, ko definēja kā pacientu īpatsvars, kuri līdz 28. nedēļai sasniedza pilnīgu hematoloģisku remisiju, arī bija sasniegts (23,0% ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 5,3% BAT grupā).

"Transplantāts pret saimnieku" slimība
Divos randomizētos 3. fāzes atklātos daudzcentru pētījumos ruksolitinibu pētīja 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar akūtu GvHD (REACH2) un hronisku GvHD (REACH3) pēc alogēnas hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas (alloSCT) un nepietiekamas atbildes reakcijas uz kortikosteroīdiem un/vai citu sistēmisku terapiju. Ruksolitiniba sākuma deva bija 10 mg divas reizes dienā.

Akūta "transplantāts pret saimnieku" slimība
REACH2 pētījumā 309 pacienti ar II līdz IV pakāpes pret kortikosteroīdiem rezistentu akūtu GvHD tika randomizēti 1:1, lai saņemtu ruksolitinibu vai BAT. Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti pēc akūtas GvHD smaguma pakāpes. Kortikosteroīdu rezistence tika noteikta, ja pacientu stāvoklis progresēja vismaz pēc 3 dienām, netika panākta atbildes reakcija pēc 7 dienām vai neizdevās samazināt kortikosteroīdu devu.

BAT izvēlējās pētnieks katram pacientam atsevišķi, un tā ietvēra anti-timocītu globulīnu (ATG), ekstrakorporālo fotoferēzi (ECP – *extracorporeal photopheresis*), mezenhimālās stromas šūnas (MSC – *mesenchymal stromal cells*), mazu metotreksāta (MTX) devu, mikofenolāta mofetilu (MMF), mTOR inhibitorus (everolims vai sirolims), etanerceptu vai infliksimabu.

Papildus ruksolitiniba vai BAT pacienti varēja saņemt standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tajā skaitā pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Saskaņā ar iestādes vadlīnijām ruksolitinibu pievienoja ilgstošai kortikosteroīdu un/vai kalcineirīna inhibitoru (CNIs), piemēram, ciklosporīna vai takrolima, lietošanai un/vai lokālai vai inhalējamai kortikosteroīdu terapijai.

Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuri akūtas GvHD ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši vienu sistēmisku ārstēšanu, izņemot kortikosteroīdus un CNIs. Papildus kortikosteroīdiem un CNIs iepriekš lietotās sistēmiskās zāles akūtas GvHD ārstēšanai bija atļauts turpināt tikai tad, ja tās saskaņā ar vispārējo medicīnas praksi tika lietotas akūtas GvHD profilaksei (t.i., sāktas lietot pirms akūtas GvHD diagnozes).

Pacienti, kuri lietoja BAT, varēja pāriet uz ruksolitiniba lietošanu pēc 28. dienas, ja viņi atbilda šādiem kritērijiem:
- 28. dienā nesasniedza definēto primārā mērķa kritērija definīciju (pilnīga atbildes reakcija [CR – *complete response*] vai daļēja atbildes reakcija[PR – *partial response*]); VAI

- pēc tam zaudēja atbildes reakciju un atbilda progresēšanas, jauktas atbildes reakcijas vai atbildes reakcijas neesamības kritērijiem, tādēļ bija nepieciešama jauna papildu sistēmiska imūnsupresīva ārstēšana akūtas GvHD gadījumā, UN
- nebija hroniskas GvHD pazīmju/simptomu.

Ruksolitiniba devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 56. dienas vizītes pacientiem ar atbildes reakciju uz ārstēšanu.

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji bija līdzsvaroti starp abām ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons no 12 līdz 73 gadiem). Pētījumā piedalījās 2,9% pusaudžu, 59,2% vīriešu un 68,9% baltās rases pacientu. Lielākajai daļai iekļauto pacientu bija ļaundabīga pamatslimība.

Akūtas GvHD smaguma pakāpe bija II pakāpe 34% un 34%, III pakāpe 46% un 47% un IV pakāpe 20% un 19% attiecīgi ruksolitiniba un BAT grupās.

Pacientu nepietiekamas atbildes reakcijas uz kortikosteroīdiem iemesli ruksolitiniba un BAT grupās bija i) atbildes reakcijas nesasniegšana pēc 7 dienu ilgas kortikosteroīdu terapijas (attiecīgi 46,8% un 40,6%), ii) neizdevusies kortikosteroīdu devas samazināšana (30,5% un 31,6%) vai iii) slimības progresēšana pēc 3 ārstēšanas dienām (attiecīgi 22,7% un 27,7%).

Visiem pacientiem akūtas GvHD visbiežāk skartie orgāni bija āda (54,0%) un kuņģa un zarnu trakta apakšējā daļa (68,3%). Ruksolitiniba grupā bija vairāk pacientu ar akūtu GvHD, kas skāra ādu (60,4%) un aknas (23,4%), salīdzinot ar BAT grupu (āda: 47,7% un aknas: 16,1%).

Iepriekš visbiežāk lietotie sistēmiskie akūtas GvHD terapijas līdzekļi bija kortikosteroīdi+CNIs (49,4% ruksolitiniba grupā un 49,0% BAT grupā).

Primārais mērķa kritērijs bija kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR – *overall response rate*) 28. dienā, kas definēts kā pacientu īpatsvars katrā grupā ar pilnīgu atbildes reakciju (CR) vai daļēju atbildes reakciju (PR) bez nepieciešamības pēc papildu sistēmiskas terapijas agrākas progresēšanas jauktas atbildes vai atbildes reakcijas trūkuma gadījumā, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu pēc Harisa *et al* (2016) kritērijiem.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri sasniedza CR vai PR 28. dienā un saglabāja CR vai PR 56. dienā.

REACH2 pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs. ORR 28. ārstēšanas dienā bija augstāks ruksolitiniba grupā (62,3%), salīdzinot ar BAT grupu (39,4%). Starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība (stratificēts *Cochrane-Mantel-Haenszel* tests p<0,0001, divpusējs, OR: 2,64; 95% TI: 1,65; 4,22).

Ruksolitiniba grupā bija arī lielāks pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju procentuālais daudzums (34,4%), salīdzinot ar BAT grupu (19,4%).

28. dienas ORR bija 76% II pakāpes GvHD, 56% III pakāpes GvHD un 53% IV pakāpes GvHD ruksolitiniba grupā un 51% II pakāpes GvHD, 38% III pakāpes GvHD un 23% IV pakāpes GvHD BAT grupā.

28. dienā no pacientiem bez atbildes reakcijas ruksolitiniba un BAT grupās slimība progresēja attiecīgi 2,6% un 8,4% pacientu.

Kopējie rezultāti ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula Kopējais atbildes reakcijas rādītājs 28. dienā REACH2 pētījumā

	Ruksolitinibs N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95% TI**	**n (%)**	**95% TI**
Kopējā atbildes reakcija	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% TI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-vērtība (divpusēja)	p <0,0001			
Pilnīga atbildes reakcija	53 (34,4)		30 (19,4)	
Daļēja atbildes reakcija	43 (27,9)		31 (20,0)	

Pamatojoties uz primāro datu analīzi, pētījumā tika sasniegts galvenais sekundārais mērķa kritērijs. Noturīgs ORR 56. dienā bija 39,6% (95% TI: 31,8; 47,8) ruksolitiniba grupā un 21,9% (95% TI: 15,7; 29,3) BAT grupā. Atšķirība abās ārstēšanas grupās bija statistiski nozīmīga (OR: 2,38; 95% TI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Pacientu īpatsvars ar CR bija 26,6% ruksolitiniba grupā salīdzinājumā ar 16,1% BAT grupā. Kopumā 49 pacienti (31,6%), kuri sākotnēji tika randomizēti BAT grupā, tika pārcelti uz ruksolitiniba grupu.

Hroniska "transplantāts pret saimnieku" slimība
REACH3 pētījumā 329 pacienti ar vidēji smagu vai smagu pret kortikosteroīdiem rezistentu hronisku GvHD tika randomizēti 1:1 grupā, lai saņemtu ruksolitinibu vai BAT. Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti pēc hroniskas GvHD smaguma pakāpes. Kortikosteroīdu rezistence tika noteikta, ja pacientiem pēc 7 dienām nebija atbildes reakcijas vai slimība progresēja, vai slimība bija noturīga 4 nedēļas vai kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana neizdevās divas reizes.

BAT izvēlējās pētnieks katram pacientam atsevišķi un ietvēra ekstrakorporālo fotoferēzi (ECP), mazu metotreksāta (MTX) devu, mikofenolāta mofetilu (MMF), mTOR inhibitorus (everolimu vai sirolimu), infliksimabu, rituksimabu, pentostatīnu, imatinibu vai ibrutinibu.

Papildus ruksolitinibam vai BAT pacienti varēja saņemt standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Saskaņā ar iestādes vadlīnijām bija atļauts turpināt lietot kortikosteroīdus un CNIs, piemēram, ciklosporīnu vai takrolimu, kā arī lokālu vai inhalējamu kortikosteroīdu terapiju.

Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuri hroniskas GvHD ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši vienu sistēmisku ārstēšanu, izņemot kortikosteroīdus un/vai CNIs. Papildus kortikosteroīdiem un CNIs iepriekš lietotās sistēmiskās zāles hroniskas GvHD ārstēšanai bija atļauts turpināt tikai tad, ja tās saskaņā ar vispārējo medicīnas praksi tika lietotas hroniskas GvHD profilaksei (t.i., sāktas lietot pirms hroniskas GvHD diagnozes).

Pacienti, kuri lietoja BAT, varēja pāriet uz ruksolitiniba lietošanu 169. dienā un turpmāk, ja slimība progresēja, bija jauktas atbildes reakcija vai nemainīga atbildes reakcija BAT toksicitātes vai hroniskas GvHD paasinājuma dēļ.

Efektivitāte pacientiem, kuriem aktīva akūta GvHD kļūst par hronisku GvHD, nesamazinot kortikosteroīdu devu un bez jebkādas sistēmiskas ārstēšanas nav zināma. Nav zināma efektivitāte akūtas vai hroniskas GvHD gadījumā pēc donora limfocītu infūzijas (DLI) un pacientiem, kuri nepanesa steroīdu terapiju.

Ruksolitiniba devas pakāpeniska samazināšana tika atļauta pēc 169. dienas vizītes.

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimības raksturojošie rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 49 gadi (diapazons no 12 līdz 76 gadiem). Pētījumā piedalījās 3,6%

pusaudžu, 61,1% vīriešu un 75,4% baltās rases pacientu. Lielākajai daļai iekļauto pacientu bija ļaundabīga pamatslimība.

Kortikosteroīdu rezistentas hroniskas GvHD diagnozes smagums bija līdzsvarots abās ārstēšanas grupās, 41% un 45% pacientu ar vidēji smagu un 59% un 55% ar smagu GvHD, attiecīgi ruksolitiniba un BAT grupā.

Pacientu nepietiekamo atbildes reakciju uz kortikosteroīdiem ruksolitiniba un BAT grupā raksturoja ar i) atbildes reakcijas trūkumu vai slimības progresēšanu pēc kortikosteroīdu terapijas vismaz 7 dienas lietojot prednizona 1 mg/kg/dienā devai līdzvērtīgu devu (attiecīgi 37,6% un 44,5%), ii) slimības saglabāšanos pēc 4 nedēļām, lietojot 0,5 mg/kg/dienā (35,2% un 25,6%), vai iii) atkarību no kortikosteroīdiem (attiecīgi 27,3% un 29,9%).

No visiem pacientiem ruksolitiniba grupā 73% un 45% bija skarta āda un plaušas, salīdzinājumā ar 69% un 41% BAT grupā.

Iepriekš visbiežāk lietotās hroniskās GvHD sistēmiskās terapijas līdzekļi bija tikai kortikosteroīdi (43% ruksolitiniba grupā un 49% BAT grupā) un kortikosteroīdi + CNIs (41% pacientu ruksolitiniba grupā un 42% BAT grupā).

Primārais mērķa kritērijs bija ORR 169. dienā, kas definēts kā pacientu īpatsvars katrā grupā ar CR vai PR bez nepieciešamības pēc papildu sistēmiskas terapijas agrākas progresēšanas, jauktas atbildes reakcijas vai atbildes reakcijas trūkuma gadījumā, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu atbilstoši Nacionālā veselības institūta (NIH – *National Institutes of Health*) kritērijiem.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija dzīvildze, kas nav saistīta ar ārstēšanas efektivitātes trūkumu (FFS – *failure free survival*), kombinētais laika posms līdz notikuma beigu punktam, ietvēra agrāko no šādiem notikumiem: i) pamatslimības recidīvs vai tās atkārtošanās vai nāve pamatslimības dēļ, ii) nāve bez recidīva vai iii) citas sistēmiskas terapijas pievienošana vai uzsākšana hroniskas GvHD ārstēšanai.

REACH3 pētījumā tika sasniegts primārais mērķis. Primārās analīzes laikā (datu apkopošanas datums: 2020. gada 8. maijs) ORR 24. nedēļā bija augstāks ruksolitiniba grupā (49,7%), salīdzinot ar BAT grupu (25,6%). Atšķirība starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga (stratificēts *Cochrane-Mantel-Haenszel* tests p<0,0001, divpusējs, OR: 2,99; 95% TI: 1,86; 4,80). Rezultāti ir parādīti 12. tabulā.

No pacientiem bez atbildes reakcijas 169. dienā ruksolitiniba un BAT grupās slimība progresēja attiecīgi 2,4% un 12,8% pacientu.

12. tabula Kopējais atbildes reakcijas rādītājs REACH3 pētījuma 169. dienā

	Ruksolitinibs N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95% TI**	**n (%)**	**95% TI**
Kopējā atbildes reakcija	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% TI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-vērtība (divpusēja)	p<0,0001			
Pilnīga atbildes reakcija	11 (6,7)		5 (3,0)	
Daļēja atbildes reakcija	71 (43,0)		37 (22,6)	

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs FFS uzrādīja statistiski nozīmīgu riska samazināšanos par 63% ruksolitiniba lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar BAT (RA: 0,370; 95% TI: 0,268; 0,510; p<0,0001). Pēc 6 mēnešiem lielākā daļa FFS notikumu bija "citas sistēmiskas terapijas pievienošana vai

uzsākšana hGvHD ārstēšanai" (šā notikuma varbūtība bija attiecīgi 13,4% salīdzinājumā ar 48,5% ruksolitiniba un BAT grupās). Rezultāti "pamatslimības recidīvam" un mirstībai bez recidīva (*non-relapse mortality* – NRM) bija attiecīgi 2,46% salīdzinājumā ar 2,57% un 9,19% salīdzinājumā ar 4,46%, attiecīgi ruksolitiniba un BAT grupās. Koncentrējoties tikai uz NRM, kumulatīvās sastopamības atšķirības starp ārstēšanas grupām nenovēroja.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur ruksolitinibu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās MF un ĪP ārstēšanai. Pediatriskiem pacientiem, vecākiem par 2 gadiem, ar GvHD ruksolitiniba drošumu un efektivitāti apstiprina pierādījumi no randomizētiem 3. fāzes pētījumiem REACH2 un REACH3 un atklātiem vienas grupas 2. fāzes pētījumiem REACH4 un REACH5 (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Vienas grupas pētījuma dizains neizdala ruksolitiniba ieguldījumu kopējā efektivitātē.

Akūta "transplantāts pret saimnieku" slimība
Lai novērtētu ruksolitiniba drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku, REACH4 pētījumā 45 pediatriski pacienti ar II līdz IV pakāpes akūtu GvHD tika ārstēti ar ruksolitinibu un kortikosteroīdiem +/– CNI. Pacienti tika iekļauti 4 grupās atkarībā no vecuma (1. grupa [no ≥12 līdz <18 gadiem, N=18], 2. grupa [no ≥6 līdz <12 gadiem, N=12], 3. grupa [no ≥2 līdz <6 gadiem, N=15] un 4. grupa [no ≥28 dienām līdz <2 gadiem, N=0]). Lietotās devas bija 10 mg divas reizes dienā 1. grupai, 5 mg divas reizes dienā 2. grupai un 4 mg/m^2 divas reizes dienā 3. grupai, un pacienti tika ārstēti 24 nedēļas vai līdz terapijas pārtraukšanai. Pediatriskajiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam ruksolitinibu lietoja kā 5 mg tableti vai kapsulu/šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Pētījumā bija iekļauti pacienti ar kortikosteroīdu rezistentu vai iepriekš neārstētu slimību. Pacienti tika uzskatīti par pret kortikosteroīdiem rezistentiem atbilstoši iestādes kritērijiem vai ārsta lēmumam, ja iestādes kritēriji nebija pieejami, un viņiem papildus kortikosteroīdiem bija atļauts saņemt ne vairāk kā vienas iepriekš lietotās sistēmiskās zāles akūtas GvHD ārstēšanai. Pacienti tika uzskatīti par iepriekš neārstētiem, ja viņi iepriekš nebija saņēmuši nekādu sistēmisku ārstēšanu akūtas GvHD gadījumā (izņemot ne vairāk kā 72 stundas ilgu iepriekšēju sistēmisku kortikosteroīdu terapiju ar metilprednizolonu vai līdzvērtīgām zālēm pēc akūtas GvHD sākuma). Papildus ruksolitinibam pacientus ārstēja ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem un/vai CNI (ciklosporīnu vai takrolimu), un saskaņā ar iestādes vadlīnijām bija atļauta arī lokāla kortikosteroīdu terapija. REACH4 ietvaros 40 pacienti (88,9%) vienlaicīgi saņēma CNI. Pacienti varēja saņemt arī standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Ruksolitiniba lietošana bija jāpārtrauc, ja 28. dienā nebija atbildes reakcijas uz akūtas GvHD ārstēšanu.

Ruksolitiniba devas pakāpeniska samazināšana tika atļauta pēc 56. dienas vizītes.

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacientu sadalījums bija attiecīgi 62,2% (n=28) un 37,8% (n=17) pacientu. Kopumā, 27 pacientiem (60.0%) bija ļaundabīga pamatslimība, visbiežāk leikoze (26 pacienti, 57,8%). No 45 pediatriskiem pacientiem, kuri bija iekļauti REACH4 pētījumā, 13 (28,9%) bija iepriekš neārstēta akūta GvHD un 32 (71,1%) bija pret kortikosteroīdiem rezistenta akūta GvHD. Sākotnēji akūtas GvHD II pakāpe bija 64,4% pacientu, III pakāpe – 26,7% pacientu un IV pakāpe – 8,9% pacientu.

REACH4 pētījumā kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) 28. dienā (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) visiem pacientiem bija 84,4% (90% TI: 72,8; 92,5), no kuriem ar pilnīgu atbildes reakciju (CR) bija 48,9% pacientu un ar daļēju atbildes reakciju (PR) 35,6% pacientu. Ņemot vērā stāvokli pirms ārstēšanas, ORR 28. dienā bija 90,6% pret kortikosteroīdiem rezistentiem (SR – *steroid refractory*) pacientiem.

Noturīgs ORR 56. dienā (galvenais sekundārais mērķa kritērijs), ko noteica pēc to pacientu īpatsvara, kuri sasniedza CR vai PR 28. dienā un saglabāja CR vai PR 56. dienā, bija 66,7% visiem REACH4 pacientiem un 68,8% SR pacientiem.

Hroniska "transplantāts pret saimnieku" slimība
Lai izvērtētu ruksolitiniba drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku, REACH5 pētījumā 45 pediatriskie pacienti ar vidēji smagu vai smagu hronisku GvHD tika ārstēti ar ruksolitinibu un kortikosteroīdiem +/– CNI. Pacienti tika iekļauti 4 grupās atkarībā no vecuma (1. grupa [no ≥12 līdz <18 gadiem, N=22], 2. grupa [no ≥6 līdz <12 gadiem, N=16], 3. grupa [no ≥2 līdz <6 gadiem, N=7] un 4. grupa [no ≥28 dienām līdz <2 gadiem, N=0]). Lietotās devas bija 10 mg divas reizes dienā 1. grupai, 5 mg divas reizes dienā 2. grupai un 4 mg/m^2 divas reizes dienā 3. grupai, un pacienti tika ārstēti 39 ciklus/156 nedēļas vai līdz terapijas pārtraukšanai. Ruksolitinibu pediatriskiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam lietoja kā 5 mg tableti vai kā šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Pētījumā bija iekļauti pacienti ar kortikosteroīdu rezistentu vai iepriekš neārstētu slimību. Pacienti tika uzskatīti par kortikosteroīdu rezistentiem atbilstoši iestādes kritērijiem vai ārsta lēmumam, ja iestādes kritēriji nebija pieejami, un viņiem papildus kortikosteroīdiem bija atļauts saņemt iepriekš lietotās sistēmiskās zāles hroniskas GvHD ārstēšanai. Pacienti tika uzskatīti par iepriekš neārstētiem, ja viņi iepriekš nebija saņēmuši nekādu sistēmisku hroniskas GvHD ārstēšanu (izņemot ne vairāk kā 72 stundas ilgu iepriekšēju sistēmisku kortikosteroīdu terapiju ar metilprednizolonu vai līdzvērtīgām zālēm pēc hroniskas GvHD sākuma). Papildus ruksolitinibam pacienti turpināja lietot sistēmiskos kortikosteroīdus un/vai CNI (ciklosporīnu vai takrolimu), un saskaņā ar iestādes vadlīnijām bija atļauta arī lokāla kortikosteroīdu terapija. REACH5 ietvaros 23 pacienti (51,1%) vienlaicīgi saņēma CNI. Pacienti varēja saņemt arī standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Ruksolitiniba lietošana bija jāpārtrauc, ja 169. dienā nebija atbildes reakcijas uz hroniskas GvHD ārstēšanu.

Ruksolitiniba devas pakāpeniska samazināšana tika atļauta pēc 169. dienas vizītes.

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacientu sadalījums bija attiecīgi 64,4% (n=29) un 35,6% (n=16) pacientu; 30 pacientiem (66,7%) pirms transplantācijas anamnēzē bija ļaundabīga pamatslimība, visbiežāk leikēmija (27 pacienti, 60%).

No 45 pediatriskiem pacientiem, kuri bija iekļauti REACH5 pētījumā, 17 (37,8%) bija iepriekš neārstēti hroniskas GvHD pacienti un 28 (62,2%) bija SR hroniskas GvHD pacienti. Slimība bija smaga 62,2% pacientu un vidēji smaga 37,8% pacientu. Trīsdesmit vienam (68,9%) pacientam bija skarta āda, astoņpadsmit (40%) mute un četrpadsmit (31,1%) plaušas.

REACH5 pētījumā ORR 169. dienā (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 40% (90% TI: 27,7; 53,3) visiem pediatriskiem pacientiem un 39,3% SR pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Saskaņā ar biofarmaceitisko līdzekļu klasifikācijas sistēmu (*BCS*) ruksolitinibs ir 1. grupas viela, kam raksturīga spēja viegli šķērsot šūnu membrānas, ļoti laba šķīdība un strauja šķīšana. Klīnisko pētījumu laikā ruksolitinibs pēc perorālas lietošanas ātri uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tika sasniegta aptuveni vienu stundu pēc devas lietošanas. Pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti cilvēku masas līdzsvara pētījumā, ruksolitiniba vai pirmā loka metabolisma rezultātā radušos ruksolitiniba metabolītu uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir 95% vai lielāka. Ja vienreizējās devas bija diapazonā no 5 līdz 200 mg, ruksolitiniba vidējā C_{max} un kopējā iedarbība (AUC) palielinājās proporcionāli devai. Klīniski nozīmīgas ruksolitiniba farmakokinētikas izmaiņas pēc tā lietošanas kopā ar augsta tauku satura uzturu nav novērotas. Lietojot zāles kopā ar augsta tauku satura uzturu, nedaudz (par 24%) samazinājās vidējā C_{max}, bet vidējais AUC praktiski nemainījās (tas palielinājās par 4%).

Izkliede

Vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā MF un ĪP pacientiem ir aptuveni 75 litri, 67,5 litri pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar akūtu GvHD un 60,9 litri pusaudžiem un pieaugušiem

pacientiem ar hronisku GvHD. Vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir aptuveni 30 litri pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD un ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) mazāku par 1 m^2. Klīniski nozīmīgas ruksolitiniba koncentrācijas gadījumā saistīšanās ar plazmas proteīniem, pārsvarā ar albumīniem, *in vitro* ir aptuveni 97%. Visa ķermeņa autoradiogrāfijas pētījumā ar žurkām ir novērots, ka ruksolitinibs nešķērso hematoencefālisko barjeru.

Biotransformācija

Ruksolitinibu galvenokārt metabolizē CYP3A4 (>50%), metabolismā papildus piedalās arī CYP2C9. Cilvēka plazmā pārsvarā ir zāļu pamatviela, kas veido aptuveni 60% asinsritē esošā, ar zālēm saistītā materiāla. Plazmā atrodami divi galvenie un aktīvie metabolīti, kas nodrošina 25% un 11% no pamatvielas AUC. Šo metabolītu farmakoloģiskā aktivitāte atbilst pusei līdz piektajai daļai no pamatvielas aktivitātes, kas saistīta ar JAK. Aktīvo metabolītu kopējais daudzums nodrošina līdz 18% no ruksolitiniba kopējās farmakodinamikas. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, klīniski nozīmīgā koncentrācijā ruksolitinibs neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4, un tas nav spēcīgs CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 induktors. *In vitro* dati norāda, ka ruksolitinibs var inhibēt P-gp un BCRP.

Eliminācija

Ruksolitiniba eliminācija galvenokārt notiek ar metabolisma starpniecību. Ruksolitiniba vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni trīs stundas. Pēc vienreizējas, ar [14C] iezīmētas ruksolitiniba devas iekšķīgas lietošanas veseliem pieaugušajiem eliminācija galvenokārt notika ar metabolisma starpniecību, un attiecīgi 74% un 22% radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu un fēcēm. Uz neizmainītu aktīvo vielu attiecās mazāk nekā 1% kopējās izvadītās radioaktivitātes daudzuma.

Linearitāte/nelinearitāte

Vienreizēju un atkārtotu devu pētījumos ir novērota proporcionalitāte devai.

Īpašas pacientu grupas

Vecuma, dzimuma vai rases ietekme
Pamatojoties uz pētījumu rezultātiem veselām personām, būtiskas ar dzimumu vai rasi saistītas ruksolitiniba farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

Populācijas farmakokinētika
Vērtējot farmakokinētiku MF pacientu populācijā, saistība starp perorāli lietotu zāļu klīrensu un pacienta vecumu vai rasi netika novērota. MF pacientiem sagaidāmais iekšķīgi lietoto zāļu klīrenss sievietēm bija 17,7 l/h, bet vīriešiem – 22,1 l/h, un mainība starp personām bija 39%. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas novērtējumu ĪP pacientiem, klīrenss šiem pacientiem bija 12,7 l/h, un mainība starp personām bija 42%. Turklāt nav novērota iekšķīgi lietotas aktīvās vielas klīrensa saistība ar pacienta dzimumu, vecumu vai rasi. Pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar akūtu GvHD klīrenss bija 10,4 l/h un pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar hronisku GvHD – 7,8 l/h, un mainība starp personām bija 49%. Pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD un ar ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) zem 1 m^2 klīrenss bija diapazonā no 6,5 līdz 7 l/h. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas novērtējumu GvHD pacientiem, nebija redzama saistība starp perorālo klīrensu un dzimumu, pacienta vecumu vai rasi. Lietojot 10 mg devu divas reizes dienā, palielināta iedarbība bija GvHD pacientiem ar mazu ĶVL. Personām ar ĶVL 1 m^2, 1,25 m^2 un 1,5 m^2 prognozētā vidējā iedarbība (AUC) bija attiecīgi par 31%, 22% un 12% augstāka nekā tipiskam pieaugušajam (1,79 m^2).

Pediatriskā populācija
Ruksolitiniba farmakokinētika pediatriskiem pacientiem (vecums <18 gadi) ar MF un ĪP nav noteikta.

Tāpat kā pieaugušiem pacientiem ar GvHD, arī pediatriskiem pacientiem ar GvHD ruksolitinibs ātri uzsūcās pēc iekšķīgas lietošanas. Lietojot bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem 5 mg divas reizes

dienā, tika sasniegta salīdzināma iedarbība kā pusaudžiem un pieaugušajiem ar akūtu un hronisku GvHD, lietojot 10 mg divas reizes dienā, apstiprinot iedarbības atbilstības pieeju, kas ievesta kā daļa no ekstrapolācijas pieņēmuma. Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar akūtu un hronisku GvHD iedarbības atbilstības pieeja paredzēja 8 mg/m^2 devu divas reizes dienā.

Ruksolitinibs nav vērtēts pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD, kuri jaunāki par 2 gadiem, tādēļ modelēšana, ņemot vērā ar vecumu saistītus aspektus jaunākiem pacientiem, tika izmantota, lai prognozētu iedarbību šiem pacientiem, pamatojoties uz pieaugušo pacientu datiem.

Pamatojoties uz apkopotu populācijas farmakokinētikas analīzi pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD, ruksolitiniba klīrenss samazinājās, samazinoties ĶVL. Pēc ĶVL ietekmes korekcijas citi demogrāfiskiem faktori, piemēram, vecums, ķermeņa masa un ķermeņa masas indekss, klīniski nozīmīgi neietekmēja ruksolitiniba iedarbību.

Nieru darbības traucējumi
Nieru funkcija tika noteikta, izmantojot MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formulu un urīna kreatinīna rādītāju. Pēc vienreizējas ruksolitiniba 25 mg devas lietošanas ruksolitiniba iedarbība indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem un indivīdiem ar normālu nieru darbību bija līdzīga. Tomēr, pastiprinoties nieru darbības traucējumiem, ir tendence palielināties ruksolitiniba metabolītu AUC vērtībām plazmā. Šī tendence visvairāk raksturīga personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Nav zināms, vai palielināta metabolītu iedarbība ir saistīta ar drošuma risku. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un ar nieru slimību terminālā stadijā ir ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devu lietošana tikai dialīzes dienā samazina metabolītu iedarbību, kā arī farmakodinamisko iedarbību, it īpaši dienās starp dialīzes seansiem.

Aknu darbības traucējumi
Pēc vienreizējas ruksolitiniba 25 mg devas lietošanas pacientiem ar dažāda smaguma aknu darbības traucējumiem – viegliem, vidēji smagiem un smagiem – ruksolitiniba AUC salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība, palielinājās par attiecīgi 87%, 28% un 65%. Nepārprotama saistība starp AUC un aknu darbības traucējumu smaguma pakāpi, vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, nav novērota. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem terminālais eliminācijas pusperiods ir ilgāks nekā veseliem kontroles indivīdiem (no 4,1 līdz 5,0 stundām, salīdzinot ar 2,8 stundām). MF un ĪP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams samazināt devu par aptuveni 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

GvHD pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, ruksolitiniba sākuma deva jāsamazina par 50%.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ruksolitinibs ir vērtēts farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumos, kā arī kancerogenitātes pētījumā. Atkārtotu devu pētījumos ruksolitiniba farmakoloģiskās iedarbības mērķorgāni bija kaulu smadzenes, perifērās asinis un limfoīdie audi. Suņiem tika novērotas infekcijas, kas parasti bija saistītas ar imūnās sistēmas nomākumu. Telemetrijas pētījumā suņiem tika novērota nevēlama asinsspiediena pazemināšanās kopā ar sirdsdarbības ātruma palielināšanos, bet elpošanas funkcijas pētījumā žurkām tika novērota nevēlama plaušu minūtes tilpuma samazināšanās. Pētījumos ar suņiem un žurkām ruksolitiniba iedarbības robežslieksnis (pamatojoties uz nesaistītās vielas C_{max}), līdz kuram nerodas nevēlamas blakusparādības, bija attiecīgi 15,7 un 10,4 reizes augstāks par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 25 mg divas reizes dienā. Vērtējot ruksolitiniba neirofarmakoloģisko iedarbību, nekāda ietekme netika novērota.

Pētījumos ar juvenilām žurkām ruksolitiniba lietošana ietekmēja augšanu un kaulu mērījumu rezultātus. Palēninātu kaulu augšanu novēroja, lietojot devu ≥5 mg/kg/dienā, ja ārstēšanu uzsāka 7. dienā pēc dzimšanas (salīdzināms ar jaundzimušo cilvēkiem), un lietojot devu ≥15 mg/kg/dienā, ja ārstēšanu uzsāka 14. vai 21. dienā pēc dzimšanas (salīdzināms ar zīdaini un 1-3 gadus vecu bērnu cilvēkiem). Žurkām novēroja lūzumus un agrīnu nāvi, ja ārstēšanu uzsāka 7. dienā pēc dzimšanas,

lietojot devas ≥30 mg/kg/dienā. Pamatojoties uz nesaistīto AUC, juvenilām žurkām, kas ārstētas jau 7. dienā pēc dzimšanas, iedarbība, kuras gadījumā nenovēroja nevēlamās blakusparādības (*no observed adverse effect levels,* NOAEL), bija 0,3-reizes lielāka nekā pieaugušiem pacientiem, lietojot 25 mg divas reizes dienā, bet palēnināta kaulu augšana un lūzumi radās attiecīgi 1,5 un 13 reizes lielākas iedarbības gadījumā pieaugušiem pacientiem, lietojot 25 mg divas reizes dienā. Kopumā iedarbība bija daudz smagāka, lietošanu uzsākot agrīnākā postnatālā periodā. Ruksolitiniba ietekme juvenilām žurkām, izņemot iedarbību uz kaulu attīstību, bija līdzīga ietekmei uz pieaugušām žurkām. Juvenilās žurkas ir daudz jutīgākas pret ruksolitiniba toksicitāti nekā pieaugušās žurkas.

Pētījumos ar dzīvniekiem ruksolitinibs samazināja augļa ķermeņa masu un palielināja pēcimplantācijas bojāejas sastopamību. Pierādījumu par teratogēnu ietekmi uz žurkām un trušiem nebija. Tomēr, iedarbības līmenis, salīdzinot ar lielāko klīnisko devu, bija zems, un līdz ar to rezultātu nozīmīgums cilvēkiem ir ierobežots. Ietekme uz fertilitāti netika novērota. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā tika novērota neliela grūsnības perioda pagarināšanās, mazāks implantācijas vietu skaits un metiena lieluma samazināšanās. Dzīvnieku mazuļiem tika novērota samazināta vidējā sākotnējā ķermeņa masa un īss periods, kad lēnām palielinājās ķermeņa vidējā masa. Žurku laktācijas periodā ruksolitinibs un/vai tā metabolīti izdalījās pienā, kur to koncentrācija bija 13 reizes augstāka par koncentrāciju mātes plazmā. Ruksolitinibs nebija ne mutagēns, ne klastogēns. Ruksolitinibs nebija kancerogēns Tg.rasH2 transgēnisko peļu modelī.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K-30
Nātrija cietes glikolāts
Hidroksipropilceluloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/PVH-alumīnija blisteri vai perforēti dozējamu vienību blisteri.

- Iepakojumi pa 14, 20, 56 vai 196 tabletēm vai vairāku kastīšu iepakojumi pa 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletēm blisteros.
- Iepakojumi pa 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 vai 196 × 1 tabletēm vai vairāku kastīšu iepakojumi pa 168 × 1 (3 iepakojumi pa 56 × 1) tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi vai veidi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
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 tabletes
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 tabletes
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 tabletes
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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

14 tabletes
20 tabletes
56 tabletes
196 tabletes
14 × 1 tabletes
20 × 1 tabletes
56 × 1 tabletes
196 × 1 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 168 × 1 (3 iepakojumi pa 56 × 1) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
56 × 1 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/007 56 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
ruxolitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.





INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

14 tabletes
20 tabletes
56 tabletes
196 tabletes
14 × 1 tabletes
20 × 1 tabletes
56 × 1 tabletes
196 × 1 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena tablete satur 10 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 168 × 1 (3 iepakojumi pa 56 × 1) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
56 × 1 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/017 56 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
ruxolitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.





INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

14 tabletes
20 tabletes
56 tabletes
196 tabletes
14 × 1 tabletes
20 × 1 tabletes
56 × 1 tabletes
196 × 1 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums: 168 × 1 (3 iepakojumi pa 56 × 1) tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
56 × 1 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/027 56 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
ruxolitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.





INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 20 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

14 tabletes
20 tabletes
56 tabletes
196 tabletes
14 × 1 tabletes
20 × 1 tabletes
56 × 1 tabletes
196 × 1 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 20 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 168 × 1 (3 iepakojumi pa 56 × 1) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes
ruxolitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 20 mg ruksolitiniba (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
56 × 1 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2076/037 56 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes
ruxolitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.





B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes
ruxolitinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā instrukcijā sniegtā informācija ir paredzēta Jums vai Jūsu bērnam, taču instrukcijā būs rakstīts tikai "Jūs".

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ruxolitinib Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ruxolitinib Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Ruxolitinib Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ruxolitinib Zentiva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ruxolitinib Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Ruxolitinib Zentiva satur aktīvo vielu ruksolitinibu.

Ruxolitinib Zentiva lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar palielinātu liesu vai simptomiem, kuri ir saistīti ar mielofibrozi – retu asins vēža formu.

Ruxolitinib Zentiva lieto arī, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar īsto policitēmiju, kuriem ir rezistence pret hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai ir to nepanesamība.

Ruxolitinib Zentiva lieto arī, lai ārstētu:
- bērnus no 28 dienu vecuma un pieaugušos ar akūtu ”transplantāts pret saimnieku” slimību (*graft versus host disease* - GvHD);
- bērnus no 6 mēnešu vecuma un pieaugušos ar hronisku GvHD.

Ir divas GvHD formas: agrīna forma, ko sauc par akūtu GvHD, kas parasti attīstās drīz pēc transplantācijas un var ietekmēt ādu, aknas un kuņģa un zarnu traktu, un forma, ko sauc par hronisku GvHD, kas attīstās vēlāk, parasti nedēļas līdz mēnešus pēc transplantācijas. Hroniska GvHD var ietekmēt gandrīz jebkuru orgānu.

Kā darbojas Ruxolitinib Zentiva
Viena no raksturīgajām mielofibrozes izpausmēm ir liesas palielināšanās. Mielofibroze ir kaulu smadzeņu patoloģija, kad kaulu smadzenes aizstāj rētaudi. Patoloģiskās kaulu smadzenes vairs nespēj saražot pietiekami daudz normālu asins šūnu, tādēļ ievērojami palielinās liesa. Nomācot noteiktu enzīmu (tā saukto Janus kināžu) iedarbību, Ruxolitinib Zentiva var samazināt liesas apjomu mielofibrozes pacientiem un atvieglot tādus simptomus kā drudzis, svīšana naktīs, kaulu sāpes un ķermeņa masas samazināšanās. Ruxolitinib Zentiva var palīdzēt mazināt nopietnu, ar asinīm vai asinsvadiem saistītu komplikāciju risku.

Īstā policitēmija ir kaulu smadzeņu patoloģija, kuras gadījumā kaulu smadzenes ražo pārāk daudz eritrocītu. Palielinātais eritrocītu daudzums izraisa asiņu sabiezēšanu. Ruxolitinib Zentiva spēj atvieglot īstās policitēmijas pacientu simptomus, kā arī samazināt viņu liesas izmēru un saražoto eritrocītu tilpumu, selektīvi bloķējot enzīmus, kas tiek saukti par Janus kināzēm (JAK1 un JAK2, *Janus Associated Kinases*), tādējādi, iespējams, samazinot nopietnu, ar asinīm vai asinsvadiem saistītu komplikāciju risku.

"Transplantāts pret saimnieku" slimība ir komplikācija, kas rodas pēc transplantācijas, kad konkrētas šūnas (T šūnas) donora transplantātā (piemēram, kaulu smadzenēs) neatpazīst saimniekšūnas/orgānus un uzbrūk tiem. Selektīvi bloķējot enzīmus, ko sauc par Janus kināzēm (JAK1 un JAK2), Ruxolitinib Zentiva samazina akūtu un hronisku "transplantāts pret saimnieku" slimības formu pazīmes un simptomus, uzlabojot stāvokli un transplantēto šūnu izdzīvošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Ruxolitinib Zentiva iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Ruxolitinib Zentiva lietošanas

Precīzi ievērojiet visus ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas, kas iekļauta šajā lietošanas instrukcijā.

Nelietojiet Ruxolitinib Zentiva šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret ruksolitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu "Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Ruxolitinib Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:
- Jums ir jebkāda infekcija. Pirms ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva uzsākšanas var būt nepieciešams izārstēt Jūsu infekciju;
- Jums jebkad agrāk ir bijusi tuberkuloze, vai Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze. Ārsts Jums var veikt pārbaudes, lai noteiktu, vai Jums ir tuberkuloze vai jebkādas citas infekcijas;
- Jums jebkad agrāk ir bijis B hepatīts;
- Jums ir nieru darbības traucējumi vai Jums ir vai jebkad agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi, jo ārstam var būt nepieciešams parakstīt Jums citu Ruxolitinib Zentiva devu;
- Jums jebkad agrāk ir bijis vēzis, īpaši ādas vēzis;
- Jums ir vai jebkad agrāk ir bijušas sirds slimības;
- Jums ir 65 gadi vai vairāk. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu, tajā skaitā sirdslēkmes, un dažu vēža veidu attīstības risks;
- Jūs smēķējat vai iepriekš esat smēķējis.

Ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:
- Jums ir drudzis, drebuļi vai citi infekcijas simptomi;
- Jums ir hronisks klepus ar asins nokrāsas krēpām, drudzis, svīšana naktī un ķermeņa masas samazināšanās (šie simptomi var liecināt par tuberkulozi);
- Jums rodas kāds no minētajiem simptomiem vai kāds no Jūsu tuviniekiem novēro Jums kādu no šiem simptomiem: apjukums vai apgrūtināta domāšana, līdzsvara traucējumi vai apgrūtināta staigāšana, neveikla gaita, runas traucējumi, nespēks vai vājums vienā ķermeņa pusē, neskaidra redze un/vai redzes zudums. Šīs pazīmes var liecināt par nopietnu galvas smadzeņu infekciju, un Jūsu ārsts var ieteikt turpmākas pārbaudes un novērošanu;
- Jums attīstās sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem (tās ir jostas rozes pazīmes);
- Jums ir jebkādas ādas izmaiņas. To dēļ var būt nepieciešama turpmāka novērošana, jo ir ziņots par noteiktām nemelanomas tipa ādas vēža formām;

- Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūšu kurvī vai sāpes muguras augšdaļā, kājas vai rokas pietūkums, sāpes kājās vai jutīgums, vai kājas vai rokas apsārtums vai krāsas maiņa, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins trombiem vēnās.

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir mielofibroze vai īstā policitēmija, jo šajā vecuma grupā tās nav pētītas.

Lai ārstētu "transplantāts pret saimnieku" slimību, Ruxolitinib Zentiva var lietot pacienti no 28 dienu vecuma. Pacientiem, kuriem ir grūtības norīt visu tableti, jālieto cita viņu vecumam piemērota zāļu forma. Citas zāles, kuras satur ruksolitinibu, ir pieejamas iekšķīgi lietojama šķīduma veidā.

Citas zāles un Ruxolitinib Zentiva
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ruxolitinib Zentiva lietošanas laikā nekādā gadījumā nedrīkst uzsākt jaunu zāļu lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, kas parakstījis Ruxolitinib Zentiva. Tas attiecas uz recepšu un bezrecepšu zālēm, kā arī augu izcelsmes zālēm un alternatīvās medicīnas līdzekļiem.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam par visām turpmāk minētajām zālēm, kas satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, jo ārstam var būt jāpielāgo Ruxolitinib Zentiva deva:
- dažas zāles infekciju ārstēšanai:
  - zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, flukonazols un vorikonazols);
  - antibiotiskie līdzekļi bakteriālo infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, telitromicīns, ciprofloksacīns vai eritromicīns);
  - zāles vīrusu infekciju, tai skaitā HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai (piemēram, amprenavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sahinavīrs);
  - un zāles C hepatīta ārstēšanai (boceprevīrs un telaprevīrs);
- zāles depresijas ārstēšanai (nefazodons);
- zāles paaugstināta asinsspiediena (hipertensijas) un spiedošas sajūtas, smaguma sajūtas vai sāpju krūšu kurvī (hroniskas stenokardijas) ārstēšanai (mibefradils vai diltiazēms);
- zāles grēmu ārstēšanai (cimetidīns);
- zāles sirds slimību ārstēšanai (avasimibs);
- zāles, ko lieto pret krampjiem vai krampju lēkmēm (fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls un citi pretepilepsijas līdzekļi);
- zāles, ko lieto tuberkulozes (TB) ārstēšanai (rifabutīns vai rifampicīns);
- augu izcelsmes līdzekļi depresijas ārstēšanai (divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)).

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Grūtniecība
- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Nelietojiet Ruxolitinib Zentiva grūtniecības laikā (skatīt 2. punktu "Nelietojiet Ruxolitinib Zentiva").

Barošana ar krūti
- Ruxolitinib Zentiva lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu "Nelietojiet Ruxolitinib Zentiva"). Konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija
- Ruxolitinib Zentiva lietošana nav ieteicama sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras nelieto kontracepciju. Konsultējieties ar ārstu, kā lietot piemērotu kontracepciju, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās ārstēšanās ar Ruxolitinib Zentiva laikā.
- Konsultējieties ar ārstu, ja Ruxolitinib Zentiva lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Ja pēc Ruxolitinib Zentiva lietošanas Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Ruxolitinib Zentiva satur laktozi un nātriju
Ruxolitinib Zentiva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē,- būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Ruxolitinib Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva uzsākšanas un ārstēšanas laikā, ārsts nozīmēs asins analīzes, lai noteiktu labāko devu, un redzētu, kā jūs reaģējat uz ārstēšanu un vai Ruxolitinib Zentiva nav nevēlama iedarbība. Ārstam var būt jāpielāgo deva vai jāpārtrauc ārstēšana. Pirms ārstēšanas ar Ruxolitinib Zentiva uzsākšana un tās laikā ārsts rūpīgi kontrolēs, vai Jums nav infekcijas pazīmes vai simptomi.

Mielofibroze
- Pieaugušie: ieteicamā sākuma deva ir no 5 līdz 20 mg divas reizes dienā. Maksimālā deva ir 25 mg divas reizes dienā.

Īstā policitēmija
- Pieaugušie: ieteicamā sākuma deva ir 10 mg divas reizes dienā. Maksimālā deva ir 25 mg divas reizes dienā.

Akūta un hroniska "transplantāts pret saimnieku" slimība
- Bērni no 6 gadu vecuma un jaunāki par 12 gadiem: ieteicamā sākuma deva ir 5 mg divas reizes dienā.
- Bērni no 12 gadu vecuma un pieaugušie: ieteicamā sākuma deva ir 10 mg divas reizes dienā.

Bērniem jaunākiem par 6 gadiem un pacientiem, kuriem ir grūtības norīt veselu tableti, ir pieejamas citas ruksolitinibu saturošas zāles iekšķīgi lietojama šķīduma veidā. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ruxolitinib Zentiva Jums jālieto katru dienu vienā un tajā pašā laikā, kopā ar ēdienu vai bez tā.

Ārsts vienmēr precīzi pateiks, cik Ruxolitinib Zentiva tabletes Jums jālieto.

Ruxolitinib Zentiva lietošana Jums jāturpina tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Ruxolitinib Zentiva vairāk nekā noteikts
Ja nejauši esat lietojis vairāk Ruxolitinib Zentiva nekā noteicis ārsts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Ruxolitinib Zentiva
Ja esat aizmirsis lietot Ruxolitinib Zentiva, vienkārši lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums Ruxolitinib Zentiva izraisīto blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas, un parasti tās izzudīs pēc dažām ārstēšanas dienām vai nedēļām.

Mielofibroze un īstā policitēmija

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību pirms nākamās plānotās devas lietošanas, ja novērojat šādas nopietnas blakusparādības:
Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- jebkuras kuņģa vai zarnu asiņošanas pazīmes, piemēram, melnas krāsas fēces vai fēces ar asins piejaukumu, vai asins atvemšana;
- negaidīti zilumi un/vai parādās asiņošana, neparasta noguruma sajūta, elpas trūkums slodzes laikā vai miera stāvoklī, neparasti bāla āda vai biežas infekcijas – iespējamie asins izmaiņu simptomi;
- sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem – jostas rozes (*herpes zoster*) simptomi;
- drudzis, drebuļi vai citi infekciju simptomi;
- zems eritrocītu līmenis (*anēmija*), zems leikocītu līmenis (*neitropēnija*) vai zems trombocītu līmenis (*trombocitopēnija*) asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- jebkuras galvas smadzeņu asiņošanas pazīmes, piemēram, pēkšņi izmainīts apziņas līmenis, nepārtrauktas galvassāpes, nejutīgums, notirpuma sajūta, vājums vai paralīze.

Citas blakusparādības
Citas iespējamās blakusparādības ietver turpmāk norādītās. Ja Jums rodas šīs blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- augsts holesterīna vai taukvielu līmenis asinīs (hipertrigliceridēmija);
- izmaiņas aknu funkcionālo testu rezultātos;
- reibonis;
- galvassāpes;
- urīnceļu infekcijas;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- drudzis, klepus, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sēkšana, sāpes krūtīs elpojot – iespējamie pneimonijas simptomi;
- augsts asinsspiediens (hipertensija), kas var izraisīt arī reiboni un galvassāpes;
- aizcietējums;
- paaugstināts lipāzes līmenis asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- samazināts visu trīs veidu asins šūnu skaits: sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pancitopēnija);
- meteorisms (gāzu uzkrāšanās vēderā).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- tuberkuloze;
- B hepatīta infekcijas atkārtošanās (kas var izraisīt ādas un acu dzeltenumu, tumši brūnas krāsas urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, drudzi un sliktu dūšu).

“Transplantāts pret saimnieku” slimība (GvHD)

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību pirms nākamās plānotās devas lietošanas, ja Jums rodas šādas nopietnas blakusparādības
Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- Infekcijas pazīmes ar drudzi, kas saistīts ar:
  - sāpēm muskuļos, ādas apsārtumu un/vai apgrūtinātu elpošanu (citomegalovīrusa infekcija);
  - sāpēm urinējot (urīnceļu infekcija);
  - paātrinātu sirdsdarbību, apjukumu un paātrinātu elpošanu (sepse, kas ir stāvoklis, kas saistīts ar infekciju un plašu iekaisumu);
- biežas infekcijas, drudzis, drebuļi, rīkles iekaisums vai čūlas mutē;
- spontāna asiņošana vai zilumi – iespējamie trombocitopēnijas simptomi, ko izraisa zems trombocītu līmenis.

Citas blakusparādības
Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- galvassāpes;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- novirzes asins analīžu rezultātos tajā skaitā:
  - paaugstināts lipāzes un/vai amilāzes līmenis;
  - augsts holesterīna līmenis;
  - izmainīta aknu darbība;
  - paaugstināts muskuļu enzīma līmenis (paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs);
  - paaugstināts kreatinīna līmenis, kas var nozīmēt, ka Jūsu nieres nedarbojas pareizi;
  - samazināts visu trīs veidu asins šūnu skaits: sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pancitopēnija).
- slikta dūša;
- nogurums, vājums, bāla āda – iespējamie anēmijas simptomi, ko izraisa samazināts sarkano asins šūnu skaits.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- drudzis, sāpes muskuļos, sāpes vai apgrūtināta urinēšana, neskaidra redze, klepus, saaukstēšanās vai apgrūtināta elpošana – iespējami BK vīrusa infekcijas simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- aizcietējums.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ruxolitinib Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “EXP”.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ruxolitinib Zentiva satur
Ruxolitinib Zentiva aktīvā viela ir ruksolitinibs.
- Katra Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablete satur 5 mg ruksolitiniba.
- Katra Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablete satur 10 mg ruksolitiniba.
- Katra Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablete satur 15 mg ruksolitiniba.
- Katra Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablete satur 20 mg ruksolitiniba.

Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze, povidons K-30, nātrija cietes glikolāts, hidroksipropilceluloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Ruxolitinib Zentiva ārējais izskats un iepakojums
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletes ir apaļas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „5” vienā pusē un gludas otrā pusē, diametrs apmēram 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletes ir apaļas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „10” vienā pusē un gludas otrā pusē, diametrs apmēram 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletes ir garenas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „15” vienā pusē un gludas otrā pusē, platums apmēram 7 mm un garums apmēram 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletes ir garenas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „20” vienā pusē un gludas otrā pusē, platums apmēram 7,4 mm un garums apmēram 16,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva tabletes ir pieejamas PVH/PHTFE/PVH-Alumīnija blisteros vai perforētos dozējumu vienību blisteros.
- Iepakojumi pa 14, 20, 56 vai 196 tabletēm vai vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 3 kastītes pa 56 tabletēm blisteros.
- Iepakojumi pa 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 vai 196 × 1 tabletēm vai vairāku kastīšu iepakojumi pa 168 × 1 (3 iepakojumi pa 56 × 1) tabletēm perforētos dozējumu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi vai veidi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.
Tél/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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.