VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib (ruxolitinib) (som hemifumarat).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver tablett inneholder 67,87 mg laktose (som monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (ruxolitinib) (som hemifumarat).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver tablett inneholder 135,74 mg laktose (som monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (ruxolitinib) (som hemifumarat).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver tablett inneholder 203,62 mg laktose (som monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (ruxolitinib) (som hemifumarat).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver tablett inneholder 271,49 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Hvite til off-white, runde tabletter med ‘5’ preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en diameter på ca. 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Hvite til off-white, runde tabletter med ‘10 preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en diameter på ca. 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Hvite til off-white, avlange tabletter med ‘15’ preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en bredde på ca. 7 mm og en lengde på ca. 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
Hvite til off-white, avlange tabletter med ‘20’ preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en bredde på ca. 7,4 mm og en lengde på ca. 16,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myelofibrose (MF)
Ruxolitinib Zentiva er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær myelofibrose (også kjent som kronisk idiopatisk myelofibrose), post-polycytemia vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytemi myelofibrose.

Polycytemia vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva er indisert til behandling av voksne pasienter med polycytemia vera som er resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea.

Transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GvHD)

Akutt transplantat-mot-vert-sykdom
Ruxolitinib Zentiva er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 28 dager og eldre med akutt transplantat-mot-vert-sykdom som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom
Ruxolitinib Zentiva er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 6 måneder og eldre med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ruxolitinib Zentiva skal kun startes opp av lege som har erfaring med administrering av legemidler mot kreft.

Fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, skal utføres før behandling med Ruxolitinib Zentiva startes opp.

Fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, bør kontrolleres hver 2. til 4. uke til dosering av Ruxolitinib Zentiva er stabilisert, og deretter etter klinisk behov (se pkt. 4.4).

Dosering

Startdose Myelofibrose (MF)
Den anbefalte startdosen med Ruxolitinib Zentiva ved MF er basert på blodplatetall (se tabell 1):

Tabell 1 Startdoser ved myelofibrose

Blodplatetall	**Startdose**
Høyere enn 200 000/mm^3	20 mg to ganger daglig
100 000 til 200 000/mm^3	15 mg to ganger daglig
75 000 til under 100 000/mm^3	10 mg to ganger daglig
50 000 til under 75 000/mm^3	5 mg to ganger daglig

Polycytemia vera (PV)
Den anbefalte startdosen med Ruxolitinib Zentiva ved PV er 10 mg gitt to ganger daglig.

Transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GvHD)
Den anbefalte startdosen med Ruxolitinib Zentiva ved akutt og kronisk GvHD er avhengig av alder (se tabell 2 og 3):

Tabell 2 Startdoser ved akutt transplantat-mot-vert-sykdom

Aldersgruppe	**Startdose**
12 år og eldre	10 mg to ganger daglig
Fra 6 år til under 12 år	5 mg to ganger daglig
Fra 28 dager til under 6 år	8 mg/m^2 to ganger daglig

Tabell 3 Startdoser ved kronisk transplantat-mot-vert-sykdom

Aldersgruppe	**Startdose**
12 år og eldre	10 mg to ganger daglig
Fra 6 år til under 12 år	5 mg to ganger daglig
Fra 6 måneder til under 6 år	8 mg/m^2 to daglig

Disse startdosene ved GvHD kan administreres med tabletter for pasienter som kan svelge hele tabletter.

Ruxolitinib Zentiva tabletter er ikke egnet for pasienter som ikke kan svelge tabletter hele, og barn under 6 år. Andre formuleringer kan være tilgjengelige under andre merkenavn for pasienter som ikke kan svelge tabletter hele. Se preparatomtalen for den aktuelle formuleringen for informasjon om startdose.

Ruxolitinib Zentiva kan gis samtidig med kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere.

Endring i dosering
Dosene kan titreres på bakgrunn av effekt og sikkerhet.

Myelofibrose og polycytemia vera
Hvis effekten ikke anses som tilstrekkelig og blodcelletall er adekvat, kan dosene økes med maksimum 5 mg to ganger daglig, opptil en maksimumsdose på 25 mg to ganger daglig.

Startdosen skal ikke økes i løpet av de første fire ukene av behandlingen, og deretter ikke hyppigere enn med 2-ukers intervaller.

Behandlingen bør avbrytes dersom blodplatetallet er under 50 000/mm^3 eller absolutt nøytrofiltall er under 500/mm^3. Ved PV bør behandlingen avbrytes ved hemoglobin under 8 g/dl. Etter at blodverdiene er gjenopprettet til over disse nivåene, kan dosering startes opp igjen med 5 mg to ganger daglig, og økes gradvis basert på nøye monitorering av fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller.

Dosereduksjon bør vurderes dersom antallet blodplater synker under behandlingen som angitt i tabell 4, med mål om å unngå doseavbrudd på grunn av trombocytopeni.

Tabell 4 Doseanbefalinger for pasienter med MF ved trombocytopeni

	Dose når blodplatetallet avtar				
	25 mg to ganger daglig	20 mg to ganger daglig	15 mg to ganger daglig	10 mg to ganger daglig	5 mg to ganger daglig
Blodplatetall	**Ny dose**				
100 000 til < 125 000/mm^3	20 mg to ganger daglig	15 mg to ganger daglig	Ingen endring	Ingen endring	Ingen endring
75 000 til < 100 000/mm^3	10 mg to ganger daglig	10 mg to ganger daglig	10 mg to ganger daglig	Ingen endring	Ingen endring
50 000 til < 75 000/mm^3	5 mg to ganger daglig	5 mg to ganger daglig	5 mg to ganger daglig	5 mg to ganger daglig	Ingen endring
Mindre enn 50 000/mm^3	Utsett	Utsett	Utsett	Utsett	Utsett

Ved PV bør dosereduksjon også vurderes dersom hemoglobinverdien reduseres til under 12 g/dl, og anbefales dersom det reduseres til under 10 g/dl.

Transplantat-mot-vert-sykdom
Det kan være nødvendig med dosereduksjoner og midlertidige behandlingsavbrudd hos pasienter med GvHD som har trombocytopeni, nøytropeni eller forhøyede nivåer av total bilirubin etter standard støttebehandling med vekstfaktorer, anti-infektive behandlinger og transfusjoner. Det anbefales å redusere med ett dosenivå (10 mg to ganger daglig til 5 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig til 5 mg én gang daglig). Behandlingen skal avbrytes hos pasienter som ikke tolererer Ruxolitinib Zentiva med dosen på 5 mg én gang daglig. Detaljerte doseringsanbefalinger er angitt i tabell 5.

Tabell 5 Doseanbefalinger under behandling med ruksolitinib for pasienter med GvHD med trombocytopeni, nøytropeni eller forhøyede nivåer av total bilirubin

Laboratorieparameter	**Doseanbefaling**
Blodplatetall < 20 000/mm^3	Reduser Ruxolitinib Zentiva med ett dosenivå. Dersom blodplatetallet ≥ 20 000/mm^3 i løpet av syv dager, kan dosen økes til initielt dosenivå, ellers behold redusert dose.
Blodplatetall < 15 000/mm^3	Utsett Ruxolitinib Zentiva til blodplatetallet ≥ 20 000/mm^3, fortsett deretter på ett lavere dosenivå.
Absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥ 500/mm^3 til < 750/mm^3	Reduser Ruxolitinib Zentiva med ett dosenivå. Gjenoppta initielt dosenivå dersom ANC > 1 000/mm^3.
Absolutt nøytrofiltall < 500/mm^3	Utsett Ruxolitinib Zentiva til ANC > 500/mm^3, fortsett deretter på ett lavere dosenivå. Dersom ANC > 1 000/mm^3, kan initielt dosenivå gjenopptas.
Forhøyede nivåer av total bilirubin ikke forårsaket av GvHD (ingen lever-GvHD)	> 3,0 til 5,0 × øvre normalgrense (ULN): Fortsett med Ruxolitinib Zentiva på ett lavere dosenivå til ≤ 3,0 × ULN.
	> 5,0 til 10,0 × ULN: Utsett Ruxolitinib Zentiva inntil 14 dager til total bilirubin ≤ 3,0 × ULN. Dersom total bilirubin ≤ 3,0 × ULN, kan nåværende dose gjenopptas. Dersom ≤ 3,0 × ULN ikke oppnås etter 14 dager, fortsett på ett lavere dosenivå.
	> 10,0 × ULN: Utsett Ruxolitinib Zentiva til total bilirubin ≤ 3,0 × ULN, fortsett deretter på ett lavere dosenivå.
Forhøyede nivåer av total bilirubin forårsaket av GvHD (lever-GvHD)	> 3,0 × ULN: Fortsett Ruxolitinib Zentiva på ett lavere dosenivå til total bilirubin ≤ 3,0 × ULN.

Endring i dosering ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere eller kombinerte CYP2C9/3A4-hemmere
Når ruksolitinib gis samtidig med en sterk CYP3A4-hemmer eller kombinerte hemmere av CYP2C9- og CYP3A4-enzymer (f.eks. flukonazol) bør deldosene av ruksolitinib reduseres med ca. 50 %, gitt to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig bruk av ruksolitinib med flukonazoldoser høyere enn 200 mg daglig skal unngås.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Anbefalt startdose basert på antallet blodplater hos pasienter med MF, PV og GvHD med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på under 30 ml/min) bør reduseres med omtrent 50 % og administreres to ganger daglig. Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på sikkerhet og effekt mens de behandles med ruksolitinib (se pkt. 4.4).

Det finnes for lite data til å kunne bestemme beste doseringsalternativ til pasienter med nyresykdom i sluttfasen (end-stage renal disease, ESRD) som får hemodialyse. Farmakokinetisk/farmakodynamisk simulering basert på tilgjengelige data for denne populasjonen antyder at startdosen for pasienter med MF med ESRD som får hemodialyse er en enkeltdose på 15 til 20 mg eller to doser med 10 mg gitt med 12 timers mellomrom, som administreres etter dialysen og kun på samme dag som hemodialysen. En enkeltdose på 15 mg er anbefalt for pasienter med MF med et blodplatetall mellom 100 000/mm^3 og 200 000/mm^3. En enkeltdose på 20 mg eller to doser på 10 mg gitt med 12 timers mellomrom er anbefalt for pasienter med MF med et blodplatetall > 200 000/mm^3. Påfølgende doser (enkeltadministrasjon eller to doser på 10 mg gitt med 12 timers mellomrom) bør kun gis den dagen hemodialysen utføres, etter dialysen.

Anbefalt startdose for pasienter med PV med ESRD på hemodialyse er en enkeltdose på 10 mg eller to doser på 5 mg gitt med 12 timers mellomrom, som bør gis etter dialyse og kun samme dag som hemodialysen. Disse doseringsanbefalingene er basert på simuleringer og enhver endring i dosering

ved ESRD bør følges opp med nøye overvåkning av sikkerhet og effekt hos den enkelte pasient. Det foreligger ingen data for dosering til pasienter som gjennomgår peritoneal dialyse eller kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen data for pasienter med GvHD med ESRD.

Nedsatt leverfunksjon
Anbefalt startdose basert på antall blodplater hos pasienter med MF med enhver form for nedsatt leverfunksjon bør reduseres med omtrent 50 % og administrering bør skje to ganger daglig. Etterfølgende endringer i dosering bør gjøres under nøye overvåkning av sikkerhet og effekt. Den anbefalte startdosen er 5 mg to ganger daglig for pasienter med PV. Dosen av ruksolitinib kan titreres for å redusere risikoen for cytopeni (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD, bør startdosen av ruksolitinib reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

Hos pasienter som har leverrelatert GvHD og en økning av total bilirubin til > 3 × ULN, bør blodtellinger overvåkes oftere for toksisitet, og en dosereduksjon med ett dosenivå er anbefalt.

Eldre (≥ 65 år)
Ingen tilleggsjusteringer i dose er anbefalt for eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av ruksolitinib hos barn og ungdom i alderen opp til 18 år med MF og PV har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Seponering av behandling
Behandling av MF og PV kan fortsette så lenge nytte/risiko-forholdet er positivt. Behandlingen skal imidlertid avbrytes etter 6 måneder dersom det ikke er noen reduksjon i miltstørrelse eller noen bedring av symptomer siden behandlingsstart.

Det er anbefalt at behandling med ruksolitinib seponeres hos pasienter som har vist en viss grad av klinisk forbedring, dersom de opprettholder en 40 % økning av miltlengden sammenlignet med størrelsen ved baseline (tilsvarende omtrent 25 % økning i miltvolumet) og ikke lenger har en konkret forbedring av sykdomsrelaterte symptomer.

Ved GvHD kan nedtrapping av ruksolitinib vurderes hos pasienter med respons på behandling og etter seponering av kortikosteroider. Det anbefales å redusere dosen med Ruxolitinib Zentiva med 50 % annenhver måned. Hvis tegn eller symptomer på GvHD oppstår på nytt under eller etter nedtrappingen av Ruxolitinib Zentiva, bør det vurderes å trappe opp behandlingen igjen.

Administrasjonsmåte
Ruxolitinib Zentiva tas oralt, med eller uten mat.

Dersom en dose glemmes, skal pasienten ikke ta en ekstra dose, men ta neste dosen til vanlig tid som forskrevet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon
Behandling med ruksolitinib kan føre til hematologiske bivirkninger, inkludert trombocytopeni, anemi og nøytropeni. En fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, skal utføres før oppstart av behandling med Ruxolitinib Zentiva startes. Behandlingen bør seponeres hos pasienter med MF dersom antallet blodplater kommer under 50 000/mm^3 eller absolutt antall nøytrofiler kommer under 500/mm^3 (se pkt. 4.2).

Det er observert at pasienter med MF med et lavt antall blodplater (< 200 000/mm^3) ved oppstart av behandling er mer utsatt for å utvikle trombocytopeni under behandling.

Trombocytopeni er generelt reversibelt og kan vanligvis kontrolleres ved å redusere dosen eller midlertidig seponere ruksolitinib (se pkt. 4.2 og 4.8). Transfusjon av blodplater kan være nødvendig dersom det er klinisk indisert.

Pasienter som utvikler anemi kan ha behov for blodoverføringer. Doseendring eller avbrudd hos pasienter som utvikler anemi, kan også være nødvendig å vurdere.

Pasienter med hemoglobinnivå under 10,0 g/dl ved start av behandlingen har en høyere risiko for å utvikle et hemoglobinnivå under 8,0 g/dl i løpet av behandlingen sammenlignet med pasienter med et høyere hemoglobinnivå ved baseline (79,3 % versus 30,1 %). Hyppigere overvåking av hematologi parametre og av kliniske symptomer og symptomer på ruksolitinib-relaterte bivirkninger er anbefalt for pasienter med hemoglobin under 10,0 g/dl ved baseline.

Nøytropeni (absolutt antall nøytrofiler < 500) var generelt reversibelt og ble kontrollert ved å seponere ruksolitinib for en periode (se pkt. 4.2 og 4.8).

Fullstendig blodcelletelling bør utføres som klinisk indisert og dosejustering gjøres ved behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Infeksjoner
Alvorlige bakterielle og mykobakterielle infeksjoner, sopp-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner har forekommet hos pasienter behandlet med ruksolitinib. Pasienter bør vurderes med tanke på risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner. Leger bør følge nøye opp pasienter som får Ruxolitinib Zentiva for tegn og symptomer på infeksjoner og starte opp egnet behandling straks. Behandling med Ruxolitinib Zentiva bør ikke startes før aktive, alvorlige infeksjoner er behandlet.

Tuberkulose har blitt rapportert hos pasienter som fikk ruksolitinib. Pasienter bør utredes for aktiv og inaktiv (”latent”) tuberkulose før behandlingsstart i samsvar med lokale anbefalinger. Dette kan inkludere sykehistorie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose og/eller relevant screening, slik som lungerøntgen, tuberkulintest og/eller interferon-gamma frigjøringstest, hvis aktuelt. Forskrivere påminnes om risikoen for falskt negativt resultat av tuberkulin hudtest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Økninger i hepatitt B virus (HBV-DNA titer), med og uten assosierte økninger i alaninaminotransferase og aspartataminotransferase, har vært rapportert hos pasienter med kronisk HBV-infeksjon som tar ruksolitinib. Det er anbefalt å undersøke for HBV før oppstart av behandling med Ruxolitinib Zentiva. Pasienter med kronisk HBV-infeksjon bør behandles og følges opp i henhold til kliniske retningslinjer.

Herpes zoster
Leger bør lære pasientene om tidlige tegn og symptomer på herpes zoster og råde dem til å oppsøke behandling så tidlig som mulig.

Progressiv multifokal leukoencefalopati
Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert ved behandling med ruksolitinib. Leger

bør være spesielt oppmerksomme på symptomer som antyder PML og som pasienter ikke nødvendigvis merker selv (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske tegn eller symptomer). Pasienter bør monitoreres for disse tegnene eller symptomene, både nyoppståtte eller forverrede. Dersom slike tegn/symptomer oppstår, bør de henvises til en nevrolog og hensiktsmessige diagnostiske tiltak for PML bør vurderes. Dersom PML mistenkes, bør videre dosering stoppes inntil PML er utelukket.

Unormale/forhøyede lipidverdier
Behandling med ruksolitinib har blitt assosiert med økninger i lipidparametre herunder total kolesterol, HDL (high density lipoprotein)-kolesterol, LDL (low density lipoprotein)-kolesterol og triglyserider. Monitorering av lipidverdiene og behandling av dyslipidemi i henhold til kliniske retningslinjer er anbefalt.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser (major adverse cardiac events; MACE)
I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med en tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av MACE, definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig hjerneslag.

MACE er rapportert hos pasienter som får ruksolitinib. Før behandling med Ruxolitinib Zentiva startes eller fortsettes, skal fordelene og risikoene for den enkelte pasient vurderes, spesielt hos pasienter 65 år og eldre, pasienter som røyker eller som har vært langtidsrøykere og pasienter med en historie med aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer.

Trombose
I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med en TNF-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig høyere rate av venøse tromboemboliske hendelser (VTH) inkludert dyp venøs trombose (DVT) og lungeemboli.

Hendelser med dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli er rapportert hos pasienter som får ruksolitinib. Hos pasienter med MF og PV behandlet med ruksolitinib i kliniske studier, var frekvensen av tromboemboliske hendelser lik hos ruksolitinib- og kontrollbehandlede pasienter.

Før behandling med Ruxolitinib Zentiva startes eller fortsettes, skal fordelene og risikoene for den enkelte pasient vurderes, spesielt hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer (se også pkt. 4.4 "Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE)").

Pasienter med symptomer på trombose bør umiddelbart utredes og behandles hensiktsmessig.

Andre primære maligniteter
I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med TNF-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av maligniteter, spesielt lungekreft, lymfom og ikke-melanom hudkreft (NMSC).

Lymfom og andre maligniteter er rapportert hos pasienter som får JAK-hemmere, inkludert ruksolitinib.

Ikke-melanom hudkreft (NMSC), inkludert basalcelle-, plateepitel- og Merkelcellekarsinom, er rapportert hos pasienter behandlet med ruksolitinib. De fleste av MF- og PV-pasientene hadde historie med utvidet behandling med hydroksyurea og tidligere NMSC eller pre-maligne hudlesjoner. Periodisk hudundersøkelse anbefales for pasienter som har økt risiko for hudkreft.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon
Startdosen av Ruxolitinib Zentiva hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør reduseres. Startdosen hos pasienter med nyresykdom i sluttfasen som får hemodialyse, bør baseres på antallet blodplater hos pasienter med MF, mens den anbefalte startdosen for pasienter med PV er en enkeltdose på 10 mg (se pkt. 4.2). Påfølgende doser (enkeltdose på 20 mg eller to doser på 10 mg gitt med 12 timers mellomrom for pasienter med MF; enkeltdose på 10 mg eller to doser på 5 mg gitt med 12 timers mellomrom for pasienter med PV) bør kun gis den dagen hemodialysen utføres, etter dialysen. Videre endringer i dosering bør gjøres under nøye overvåkning av sikkerhet og effekt. Hos pasienter med GvHD og alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør startdosen av Ruxolitinib Zentiva reduseres med ca. 50 % (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Startdosen av Ruxolitinib Zentiva til pasienter med MF og PV med nedsatt leverfunksjon bør reduseres med omtrent 50 %. Videre endringer i dosering bør gjøres under nøye overvåkning av sikkerhet og effekt. Hos pasienter med GvHD med nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD, bør startdosen reduseres med omtrent 50 % (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter som diagnostiseres med nedsatt leverfunksjon under behandling med ruksolitinib bør få utført en fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, minst hver uke til annenhver uke i løpet av de 6 første ukene etter oppstart av behandling med ruksolitinib og deretter etter klinisk behov etter at leverfunksjonen og antallet blodceller er stabilisert.

Interaksjoner
Dersom Ruxolitinib Zentiva gis sammen med sterke CYP3A4-hemmere, eller sammen med kombinerte hemmere av CYP3A4- og CYP2C9-enzymer (f.eks. flukonazol), bør deldosen av Ruxolitinib Zentiva reduseres med omtrent 50 %, administrert to ganger daglig (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hyppigere kontroll (f.eks. to ganger i uka) av hematologiparametre og kliniske tegn og symptomer på ruksolitinib-relaterte bivirkninger anbefales mens man behandles med en sterk CYP3A4-hemmer eller kombinerte hemmere av CYP2C9- og CYP3A4-enzymer.

Samtidig bruk av cytoreduktive behandlinger og Ruxolitinib Zentiva er forbundet med cytopenier som kan håndteres (se pkt. 4.2 for dosejusteringer ved cytopeni).

Seponeringssymptomer
Etter et brudd i behandling eller seponering av Ruxolitinib Zentiva kan symptomer på MF komme tilbake i løpet av en periode på omtrent en uke. Det har vært tilfeller med alvorlige hendelser ved seponering av ruksolitinib, spesielt ved samtidig akutt sykdom. Det er ikke vist om den brå seponeringen av ruksolitinib bidro til disse hendelsene. Dersom brå seponering av Ruxolitinib Zentiva ikke er nødvendig, bør gradvis nedtrapping av Ruxolitinib Zentiva-dosen vurderes, selv om nytten av nedtrappingen ikke er påvist.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Ruxolitinib Zentiva inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Ruksolitinib elimineres via metabolisme katalysert av CYP3A4 og CYP2C9. Legemidler som hemmer disse enzymene kan derfor forårsake økt eksponering for ruksolitinib.

Interaksjoner som fører til dosereduksjon av ruksolitinib

CYP3A4-hemmere
Sterke CYP3A4-hemmere (som f.eks., men ikke begrenset til, boceprevir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, saquinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol)
Hos friske frivillige resulterte samtidig administrasjon av ruksolitinib (10 mg enkeltdose) og en sterk CYP3A4-hemmer, ketokonazol, i henholdsvis 33 % høyere Cmax og 91 % høyere AUC for ruksolitinib enn for ruksolitinib alene. Halveringstiden ble forlenget fra 3,7 til 6,0 timer ved samtidig administrering av ketokonazol.

Når ruksolitinib gis samtidig med en sterk CYP3A4-hemmer bør deldosene av ruksolitinib reduseres med ca. 50 %, gitt to ganger daglig.

Pasientene bør overvåkes nøye (f.eks. to ganger i uken) for cytopenier og dosen bør titreres basert på sikkerhet og effekt (se pkt. 4.2).

Kombinerte hemmere av CYP2C9 og CYP3A4
Hos friske frivillige resulterte samtidig administrasjon av ruksolitinib (10 mg enkeltdose) og en kombinert hemmer av CYP2C9 og CYP3A4, flukonazol, i en Cmax og AUC for ruksolitinib som var henholdsvis 47 % og 232 % høyere enn for ruksolitinib alene.

En dosereduksjon på 50 % bør vurderes ved bruk av legemidler som er kombinerte hemmere av CYP3A4- og CYP2C9-enzymer (f.eks. flukonazol). Unngå samtidig bruk av ruksolitinib og flukonazol i doser høyere enn 200 mg daglig.

Enzyminduktorer

CYP3A4-induktorer (som f.eks., men ikke begrenset til, avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), johannesurt (prikkperikum, Hypericum perforatum))
Pasientene bør følges nøye og dosen bør titreres basert på sikkerhet og effekt (se pkt. 4.2).

For friske frivillige som fikk ruksolitinib (50 mg enkeltdose) etter å ha fått den potente CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 10 dager) var AUC for ruksolitinib 70 % lavere enn ved administrering av ruksolitinib alene. Eksponeringen for aktive metabolitter av ruksolitinib var uforandret. Den farmakodynamisk aktiviteten til ruksolitinib var totalt sett den samme, noe som antyder at induksjonen av CYP3A4 resulterte i en minimal farmakodynamisk effekt. Dette kan imidlertid være relatert til en høy dose av ruksolitinib som gir farmakodynamisk aktivitet nær E_{max}. Hos den individuelle pasienten er det mulig at en økt dos av ruksolitinib er nødvendig ved oppstart av behandling med en sterk ezyminduktor.

Andre interaksjoner som bør vurderes som påvirker ruksolitinib

Svake eller moderate CYP3A4-hemmere (som f.eks., men ikke begrenset til, ciprofloksacin, erytromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)
Hos friske frivillige resulterte samtidig administrasjon av ruksolitinib (10 mg enkeltdose) med erytromycin 500 mg to ganger daglig i henholdsvis 8 % høyere Cmax og 27 % høyere AUC for ruksolitinib enn for ruksolitinib alene.

Ingen dosejustering er anbefalt når ruksolitinib gis samtidig med svake eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin). Pasienten bør imidlertid overvåkes nøye for cytopenier når behandling med en moderat CYP3A4-hemmer startes.

Effekt av ruksolitinib på andre legemidler

Substanser transportert av P-glykoprotein eller andre transportører
Ruksolitinib kan hemme P-gykoprotein og brystkreftresistensproteinet (BCRP) i tarmen. Dette kan medføre økt systemisk eksponering for substrater for disse transportørene, slik som dabigatran eteksilat, ciklosporin, rosuvastatin og muligens digoksin. Det anbefales terapeutisk legemiddelovervåking eller klinisk overvåking av berørt substans.

Det er mulig at potensiell hemming av P-gp og BCRP i tarmen kan minimeres dersom tidsintervallet mellom administrasjonene holdes så langt som mulig.

En studie hos friske frivillige viste at ruksolitinib ikke hemmet metabolismen av det orale CYP3A4-substratet midazolam. Det forventes derfor ingen økning i eksponering av CYP3A4-substrater når disse kombineres med ruksolitinib. En annen studie hos friske frivillige viste at ruksolitinib ikke påvirker farmakokinetikken til et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol og levonorgestrel. Det forventes derfor ikke at den preventive effekten av denne kombinasjonen vil nedsettes ved samtidig administrering med ruksolitinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen data på bruk av ruksolitinib hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist at ruksolitinib er embryotoksisk og føtotoksisk. Det er ikke sett teratogenitet hos rotter eller kaniner. Imidlertid var eksponeringsmarginene sammenlignet med den høyeste kliniske dosen lav, og resultatene er derfor av begrenset relevans for mennesker (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Som et sikkerhetstiltak er bruk av ruksolitinib under graviditet kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner
Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med ruksolitinib. Ved en eventuell graviditet under behandling med Ruxolitinib Zentiva må en evaluering av nytte/risiko utføres på individuell basis med en grundig rådgivning med tanke på potensiell risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

Amming
Ruxolitinib Zentiva skal ikke brukes ved amming (se pkt. 4.3), og amming skal opphøre ved behandling med Ruxolitinib Zentiva. Det er ukjent om ruksolitinib og/eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av ruksolitinib og dets metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

Fertilitet
Det finnes ingen data på effekten av ruksolitinib på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier ble det ikke sett effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ruxolitinib Zentiva har ingen eller ubetydelig sedativ effekt. Pasienter som opplever svimmelhet etter inntak av Ruxolitinib Zentiva burde likevel unnlate å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Myelofibrose
Bivirkningene som ble rapportert hyppigst var trombocytopeni og anemi.

Hematologiske bivirkninger (alle CTCAE-grader [Common Terminology Criteria for Adverse Events]) inkluderte anemi (83,8 %), trombocytopeni (80,5 %) og nøytropeni (20,8 %).

Anemi, trombocytopeni og nøytropeni er doseavhengige bivirkninger.

De tre ikke-hematologiske bivirkningene som var hyppigst rapportert var blåmerker (33,3 %), annen blødning (inkludert neseblødning, postoperativ blødning og hematuri) (24,3 %) og svimmelhet (21,9 %).

De tre hyppigst rapporterte ikke-hematologiske avvikene sett ved laboratorieprøver identifisert som bivirkninger var økt alaninaminotransferase (40,7 %), økt aspartataminotransferase (31,5 %) og hypertriglyseridemi (25,2 %). I kliniske fase 3-studier av MF ble hverken CTCAE grad 3 eller 4 hypertriglyseridemi eller økt aspartataminotransferase observert. CTCAE grad 4 økning av alaninaminotransferase eller hyperkolesterolemi ble heller ikke observert.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 30,0 % av pasientene.

Polycytemia vera
De hyppigst rapporterte bivirkningene var anemi og økt alaninaminotransferase.

Hematologiske bivirkninger (enhver CTCAE-grad) inkluderte anemi (61,8 %), trombocytopeni (25,0 %) og nøytropeni (5,3 %). Anemi og trombocytopeni av CTCAE grad 3 eller 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,9 % og 2,6 % av pasientene.

De tre hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene var vektøkning (20,3 %), svimmelhet (19,4 %) og hodepine (17,9 %).

De tre hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene (enhver CTCAE-grad) identifisert som bivirkninger var økt alaninaminotransferase (45,3 %), økt aspartataminotransferase (42,6 %) og hyperkolesterolemi (34,7 %). Ingen CTCAE grad 4-økning av alaninaminotransferase eller hyperkolesterolemi ble observert. Én CTCAE grad 4-økning av aspartataminotransferase ble observert.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 19,4 % av pasientene.

Akutt GvHD
De hyppigst rapporterte bivirkningene i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) var trombocytopeni, anemi, nøytropeni, økt alaninaminotransferase og økt aspartataminotransferase. De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen av pediatriske pasienter (ungdom fra REACH2 og pediatriske pasienter fra REACH4) var anemi, nøytropeni, økt alaninaminotransferase, hyperkolesterolemi og trombocytopeni.

Hematologiske laboratorieavvik identifisert som bivirkninger i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) inkluderte henholdsvis trombocytopeni (85,2 % og 55,1 %), anemi (75,0 % og 70,8 %) og nøytropeni (65,1 % og 70,0 %). Grad 3 anemi ble rapportert hos 47,7 % av pasientene i REACH2 og hos 45,8 % pasientene i den pediatriske gruppen. Grad 3 og 4 trombocytopeni ble rapportert hos henholdsvis 31,3 % og 47,7 % av pasientene i REACH2 og i 14,6 % og 22,4 % av pasientene i den pediatriske gruppen. Grad 3 og 4 nøytropeni ble rapportert for henholdsvis 17,9 % og 20,6 % av pasientene i REACH2 og for 32,0 % og 22,0 % i gruppen av pediatriske pasienter.

De hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) var cytomegalovirus (CMV)-infeksjon (32,3 % og 31,4 %), sepsis (25,4 % og 9,8 %), urinveisinfeksjoner (17,9 % og 9,8 %), hypertensjon (13,4 % og 17,6 %) og kvalme (16,4 % og 3,9 %).

De hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene identifisert som bivirkninger i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) var henholdsvis økt alaninaminotransferase (54,9 % og 63,3 %), økt aspartataminotransferase (52,3 % og 50,0 %) og hyperkolesterolemi (49,2 % og 62,1 %). De fleste var av grad 1 og 2, men grad 3 økt alaninaminotransferase ble rapportert hos 17,6 % av pasientene i REACH2 og 27,3 % av pasientene i den pediatriske gruppen.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 29,4 % av pasientene i REACH2 og 21,6 % av pasientene i den pediatriske gruppen.

Kronisk GvHD
De hyppigst rapporterte bivirkningene i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) var anemi, hyperkolesterolemi og økt aspartataminotransferase. De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen med pediatriske pasienter (ungdom fra REACH3 og pediatriske pasienter fra REACH5) var nøytropeni, hyperkolesterolemi og økt alaninaminotransferase.

Hematologiske laboratorieavvik identifisert som bivirkninger i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) inkluderte anemi (68,6 % og 49,1 %), nøytropeni (36,2 % og 59,3 %) og trombocytopeni (34,4 % og 35,2 %). Grad 3 anemi ble rapportert hos 14,8 % av pasientene i REACH3 og hos 17 % i gruppen av pediatriske pasienter. Grad 3 og 4 nøytropeni ble rapportert hos henholdsvis 9,5 % og 6,7 % av pasientene i REACH3 og i henholdsvis 17,3 % og 11,1 % i gruppen av pediatriske pasienter. Grad 3 og 4 av trombocytopeni ble rapporter hos 5,9 % og 10,7 % av voksne pasienter og ungdomspasienter i REACH3 og i henholdsvis 7,7 % og 11,1 % i gruppen av pediatriske pasienter.

De hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) var henholdsvis hypertensjon (15,0 % og 14,5 %) og hodepine (10,2 % og 18,2 %).

De hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene identifisert som bivirkninger i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) var hyperkolesterolemi (52,3 % og 54,9 %), økt aspartataminotransferase (52,2 % og 45,5 %) og økt alaninaminotransferase (43,1 % og 50,9 %). De fleste var av grad 1 og 2, men grad 3 laboratorieavvik rapportert i gruppen av pediatriske pasienter inkluderte imidlertid økt alaninaminotransferase (14,9 %) og økt aspartataminotransferase (11,5 %).

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 18,1 % av pasientene i REACH3 og 14,5 % i gruppen av pediatriske pasienter.

Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten av ruksolitinib hos MF-pasienter ble evaluert ved bruk av data fra langtidsoppfølging fra to fase 3-studier (COMFORT-1 og COMFORT-2), som inkluderte data fra pasienter som initielt ble randomisert til ruksolitinib (n=301) og pasienter som fikk ruksolitinib etter å ha byttet over fra kontrollbehandling (n=156). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkningene hos MF-pasienter er basert på, var 30,5 måneder (variasjon fra 0,3 til 68,1 måneder).

Sikkerheten av ruksolitinib hos PV-pasienter ble evaluert ved bruk av data fra langtidsoppfølging fra to fase 3-studier (RESPONSE, RESPONSE 2), som inkluderte data fra pasienter som initielt ble randomisert til ruksolitinib (n=184) og pasienter som fikk ruksolitinib etter å ha byttet over fra kontrollbehandling (n=156). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkningene hos PV-pasienter er basert på, var 41,7 måneder (variasjon fra 0,03 til 59,7 måneder).

Sikkerheten av ruksolitinib hos pasienter med akutt GvHD ble evaluert i fase 3-studien REACH2 og i fase 2-studien REACH4. REACH2 inkluderte data fra 201 pasienter ≥ 12 år som initielt ble randomisert til ruksolitinib (n=152) og pasienter som fikk ruksolitinib etter å ha byttet over fra beste

tilgjengelig behandling (BTB) (n=49). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkninger var basert på, var 8,9 uker (variasjon fra 0,3 til 66,1 uker). I gruppen av pediatriske pasienter ≥2 år (6 pasienter i REACH2 og 45 pasienter i REACH4), var median eksponeringstid 16,7 uker (intervall 1,1 til 48,9 uker).

Sikkerheten av ruksolitinib hos kroniske GvHD-pasienter ble evaluert i fase 3-studien REACH3 og i fase 2-studien REACH5. REACH3 inkluderte data fra 226 pasienter ≥ 12 år som initielt ble randomisert til ruksolitinib (n=165) og pasienter som fikk ruksolitinib etter å ha byttet over fra BTB (n=61). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkninger var basert på, var 41,4 uker (variasjon fra 0,7 til 127,3 uker). I gruppen av pediatriske pasienter ≥ 2 år (10 pasienter i REACH3 og 45 pasienter i REACH5), var median eksponeringstid 57,1 uker (fra 2,1 til 155,4 uker).

I det kliniske studieprogrammet ble alvorligheten av bivirkningene evaluert på bakgrunn av CTCAE, definert som grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=alvorlig, grad 4=livstruende eller funksjonshemming, grad 5=død.

Bivirkninger rapportert i kliniske studier ved MF og PV (tabell 6) og ved akutt og kronisk GvHD (tabell 7) er organisert i henhold til MedDRAs organklassesystem. Bivirkningene er rangert etter frekvens innenfor hvert organklassesystem, med de hyppigste bivirkningene først. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på den følgende konvensjonen: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 6 Frekvenskategorier for bivirkninger rapportert i fase 3-studiene ved MF og PV

Bivirkning	**Frekvenskategori for pasienter med MF**	**Frekvenskategori for pasienter med PV**
Infeksjoner og infestasjoner		
Urinveisinfeksjoner[d]	Svært vanlige	Svært vanlige
Herpes zoster[d]	Svært vanlige	Svært vanlige
Pneumoni	Svært vanlige	Vanlige
Sepsis	Vanlige	Mindre vanlige
Tuberkulose	Mindre vanlige	Ikke kjent[e]
HBV-reaktivering	Ikke kjent[e]	Mindre vanlige
Blod og lymfesystem[a,d]		
Anemi[a]	-	-
CTCAE[c] grad 4 (< 6,5 g/dl)	Svært vanlige	Mindre vanlige
CTCAE[c] grad 3 (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Svært vanlige	Vanlige
Enhver CTCAE[c]-grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Trombocytopeni[a]		
CTCAE[c] grad 4 (< 25 000/mm^3) (< 25 × 10^9/liter)	Vanlige	Mindre vanlige
CTCAE[c] grad 3 (50 000 – 25 000/mm^3) (50 – 25 × 10^9/liter)	Svært vanlige	Vanlige
Enhver CTCAE[c]-grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Nøytropeni[a]		
CTCAE[c] grad 4 (< 500/mm^3) (< 0,5 × 10^9/liter)	Vanlige	Mindre vanlige
CTCAE[c] grad 3 (< 1 000 – 500/mm^3) (< 1 – 0,5 × 10^9/liter)	Vanlige	Mindre vanlige
Enhver CTCAE[c] grad	Svært vanlige	Vanlige

Bivirkning	Frekvenskategori for pasienter med MF	Frekvenskategori for pasienter med PV
Pancytopeni[a,b]	Vanlige	Vanlige
Blødning (enhver blødning inkludert intrakraniell og gastrointestinal blødning, blåmerker og annen blødning)	Svært vanlige	Svært vanlige
Blåmerker	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastrointestinal blødning	Svært vanlige	Vanlige
Intrakraniell blødning	Vanlige	Mindre vanlige
Annen blødning (inkludert neseblødning, postoperativ blødning og hematuri)	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte og ernæring		
Hyperkolesterolemi[a] Enhver CTCAE[c]-grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertriglyseridemi[a] Enhver CTCAE[c]-grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Vektøkning	Svært vanlige	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Svimmelhet	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Økt lipase Enhver CTCAE[c]-grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige
Flatulens	Vanlige	Vanlige
Lever og galleveier		
Økt alaninaminotransferase[a]		
CTCAE[c] grad 3 (> 5 × – 20 × ULN)	Vanlige	Vanlige
Enhver CTCAE[c]-grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Økt aspartat-aminotransferase[a]		
Enhver CTCAE[c]-grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Vaskulære tilstander		
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige

[a] Frekvens er basert på nye eller forverrede laboratorieavvik sammenlignet med baseline.
[b] Pancytopeni er definert som hemoglobinnivå < 100 g/l, blodplatetall < 100 × 10^9/l og nøytrofiltall < 1,5 × 10^9/l (eller redusert antall hvite blodceller av grad 2 hvis nøytrofiltall mangler) samtidig ved samme laboratoriemåling.
[c] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 3.0; grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=alvorlig, grad 4=livstruende
[d] Disse bivirkningene er diskutert i teksten.
[e] Bivirkning basert på erfaring etter markedsføring

Etter seponering kan pasienter med MF oppleve at symptomer på MF kommer tilbake som f.eks. fatigue (tretthet), skjelettsmerter, feber, pruritus, svetting om natten, symptomatisk splenomegali og vekttap. I kliniske studier av MF vendte den totale symptomscore på MF gradvis tilbake til utgangspunktet i løpet av 7 dager etter seponering (se pkt. 4.4).

Tabell 7 Frekvenskategori for bivirkninger rapportert i de kliniske studiene ved GvHD

	Akutt GvHD (REACH2)	Akutt GvHD (Pediatrisk gruppe)	Kronisk GvHD (REACH3)	Kronisk GvHD (Pediatrisk gruppe)
Bivirkning	**Frekvenskategori**	**Frekvenskategori**	**Frekvenskategori**	**Frekvenskategori**
Infeksjoner og infestasjoner				
CMV-infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
CTCAE[3] grad ≥ 3	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	N/A[5]
Sepsis	Svært vanlige	Vanlige	-6	-6
CTCAE grad ≥ 3[4]	Svært vanlige	Vanlige	-6	-6
Urinveisinfeksjoner	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad ≥ 3	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
BK-virusinfeksjoner	-6	-6	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad ≥ 3	-6	-6	Mindre vanlige	N/A[5]
Blod og lymfesystem				
Trombocytopeni[1]	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad 4	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi[1]	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Nøytropeni[1]	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 4	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni[1,2]	Svært vanlige	Svært vanlige	-6	-6
Stoffskifte og ernæring				
Hyperkolesterolemi[1]	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	Vanlige	N/A[5]	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad 4	Vanlige	N/A[5]	Mindre vanlige	Vanlige
Vektøkning	-6	-6	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad ≥ 3	-6	-6	N/A[5]	Vanlige
Nervesystemet				
Hodepine	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad ≥ 3	Mindre vanlige	N/A[5]	Vanlige	Vanlige
Vaskulære tilstander				
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad ≥ 3	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Mage-tarmkanalen				
Økt lipase[1]	-6	-6	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	-6	-6	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad 4	-6	-6	Mindre vanlige	Vanlige
Økt amylase[1]	-6	-6	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	-6	-6	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad 4	-6	-6	Vanlige	N/A[5]
Kvalme	Svært vanlige	Vanlige	-6	-6
CTCAE grad ≥ 3	Mindre vanlige	N/A[5]	-6	-6
Forstoppelse	-6	-6	Vanlige	Vanlige
CTCAE grad ≥ 3	-6	-6	N/A[5]	N/A[5]
Lever og galleveier				
Økt alaninaminotransferase[1]	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 4	Vanlige	N/A[5]	Mindre vanlige	Vanlige
Økt aspartataminotransferase[1]	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige

	Akutt GvHD (REACH2)	Akutt GvHD (Pediatrisk gruppe)	Kronisk GvHD (REACH3)	Kronisk GvHD (Pediatrisk gruppe)
Bivirkning	**Frekvenskategori**	**Frekvenskategori**	**Frekvenskategori**	**Frekvenskategori**
CTCAE grad 4	N/A[5]	N/A[5]	Mindre vanlige	N/A[5]
Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev				
Økt kreatinfosfokinase i blod[1]	-6	-6	Svært vanlige	Svært vanlige
CTCAE grad 3	-6	-6	Vanlige	N/A[5]
CTCAE grad 4	-6	-6	Vanlige	N/A[5]
Nyrer og urinveier				
Økt kreatinin i blod[1]	-6	-6	Svært vanlige	Vanlige
CTCAE grad 3	-6	-6	Vanlige	N/A[5]
CTCAE grad 4	-6	-6	N/A[5]	N/A[5]

1. Frekvens er basert på nye eller forverrede laboratorieavvik sammenlignet med baseline.
2. Pancytopeni er definert som hemoglobinnivå < 100 g/l, blodplatetall < 100 × 10^9/l og nøytrofiltall < 1,5 × 10^9/l (eller redusert antall hvite blodceller av grad 2 hvis nøytrofiltall mangler) samtidig ved samme laboratoriemåling.
3. CTCAE versjon 4.03.
4. Grad ≥ 3 sepsis inkluderer 20 (10 %) grad 5-hendelser i REACH2. Det var ingen grad 5-hendelser i den pediatriske gruppen.
5. N/A (ikke aktuelt): ingen tilfeller rapportert
6. "-": ikke en identifisert bivirkning i denne indikasjonen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anemi
I kliniske fase 3-studier av MF var median tid til begynnende anemi CTCAE grad 2 eller høyere 1,5 måneder. Én pasient (0,3 %) seponerte behandlingen på grunn av anemi.

Gjennomsnittlig reduksjon av hemoglobin nådde lavpunkt på ca. 10 g/liter under baseline etter 8 til 12 uker med behandling hos pasienter som fikk ruksolitinib. Deretter ble den gradvis gjenopprettet til en ny steady-state som var ca. 5 g/liter under baseline. Dette mønsteret ble sett hos pasienter uavhengig av om de hadde fått blodoverføring under behandlingen.

I den randomiserte, placebo-kontrollerte studien COMFORT-I fikk 60,6 % av pasientene med MF som ble behandlet med ruksolitinib og 37,7 % av pasientene med MF som fikk placebo blodoverføring med røde blodceller mens de gikk på randomisert behandling. I studien COMFORT-II var andelen som fikk blodoverføring med røde blodceller 53,4 % i ruksolitinib-armen og 41,1 % i armen med beste tilgjengelige behandling.

I den randomiserte delen av de pivotale studiene, var anemi mindre hyppig hos pasienter med PV enn hos pasienter med MF (40,8 % mot 82,4 %). I PV-populasjonen ble hendelser av CTCAE grad 3 og 4 rapportert hos 2,7 %, mens frekvensen var 42,56 % hos pasienter med MF.

I fase 3-studiene ved akutt (REACH2) og kronisk (REACH3) GvHD ble anemi (alle grader) rapportert hos 75,0 % og 68,6 % av pasientene, CTCAE grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 47,7 % og 14,8 % av pasientene. Hos pediatriske pasienter med akutt og kronisk GvHD ble anemi (alle grader) rapportert hos 70,8 % og 49,1 % av pasientene, CTCAE grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 45,8 % og 17,0 % av pasientene.

Trombocytopeni
For pasienter som utviklet grad 3 eller 4 trombocytopeni i fase 3-studiene på MF, var median latenstid ca. 8 uker. Trombocytopeni var generelt reversibelt ved dosereduksjon eller seponering. Median tid før antall blodplater var gjenopprettet til over 50 000/mm^3 var 14 dager. I løpet av

randomiseringsperioden ble blodoverføringer med blodplater gitt til 4,7 % av pasientene som fikk ruksolitinib og til 4,0 % av pasientene som fikk kontrollbehandling. Seponering av behandling på grunn av trombocytopeni var tilfellet for 0,7 % av pasientene som fikk ruksolitinib og for 0,9 % av pasientene som fikk kontrollbehandlinger. Pasienter som hadde et blodplatetall som var mellom 100 000/mm^3 og 200 000/mm^3 før oppstart av behandling med ruksolitinib hadde en høyere frekvens av grad 3 eller 4 trombocytopeni sammenlignet med pasienter med et blodplatetall > 200 000/mm^3 (64,2 % versus 38,5 %).

I den randomiserte delen av de pivotale studiene var andelen pasienter som opplevde trombocytopeni lavere hos pasienter med PV (16,8 %) enn hos pasienter med MF (69,8 %). Hyppigheten av alvorlig (dvs. CTCAE grad 3 og 4) trombocytopeni var lavere hos pasienter med PV (2,7 %) enn hos pasienter med MF (11,6 %).

I fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble grad 3 og 4 trombocytopeni observert hos henholdsvis 31,3 % og 47,7 % av pasientene. I fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) var grad 3 og 4 trombocytopeni lavere (5,9 % og 10,7 %) enn ved akutt GvHD. Frekvensen av grad 3 (14,6 %) og 4 (22,4 %) trombocytopeni hos pediatriske pasienter med akutt GvHD var lavere enn i REACH2. Hos pediatriske pasienter med kronisk GvHD var trombocytopeni grad 3 og 4 lavere (7,7 % og 11,1 %) enn hos pediatriske pasienter med akutt GvHD.

Nøytropeni
For pasienter som utviklet grad 3 eller 4 nøytropeni i fase 3-studiene på MF, var median latenstid ca. 12 uker. I løpet av randomiseringsperioden ble avventing av dosen eller dosereduksjon på grunn av nøytropeni rapportert hos 1,0 % av pasientene, og 0,3 % av pasientene seponerte behandling på grunn av nøytropeni.

I den randomiserte delen av fase 3-studiene hos pasienter med PV, ble nøytropeni rapportert hos 1,6 % av pasientene eksponert for ruksolitinib, sammenlignet med 7 % av de som fikk referansebehandling. Én pasient i ruksolitinib-armen utviklet CTCAE grad 4 nøytropeni. I en utvidet oppfølging av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble CTCAE grad 4 nøytropeni rapportert hos 2 pasienter.

I fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble grad 3 og 4 nøytropeni observert hos henholdsvis 17,9 % og 20,6 % av pasientene. I fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) var grad 3 og 4 nøytropeni lavere (9,5 % og 6,7 %) enn ved akutt GvHD. Hos pediatriske pasienter var frekvensen av grad 3 og 4 nøytropeni henholdsvis 32,0 % og 22,0 % ved akutt GvHD og henholdsvis 17,3 % og 11,1 % ved kronisk GvHD.

Blødning
I de sentrale fase 3-studiene på MF ble blødningshendelser (inkludert intrakranielle og gastrointestinale blødninger, blåmerker og andre blødningshendelser) rapportert hos 32,6 % av pasientene som hadde fått ruksolitinib og hos 23,2 % av pasientene som hadde fått referansebehandling (placebo eller beste tilgjengelige behandling). Frekvensen av grad 3 til 4 hendelser var omtrent den samme for pasienter som ble behandlet med ruksolitinib som ved referansebehandling (4,7 % versus 3,1 %). De fleste pasienter med blødningshendelser under behandling rapporterte blåmerker (65,3 %). Blåmerker var hyppigere rapportert hos pasienter som fikk ruksolitinib sammenlignet med de som fikk referansebehandling (21,3 % versus 11,6 %). Intrakraniell blødning ble rapportert hos 1 % av pasientene som fikk ruksolitinib og 0,9 % som fikk referansebehandling. Gastrointestinal blødning ble rapportert hos 5,0 % av pasientene som fikk ruksolitinib sammenlignet med 3,1 % som fikk referansebehandling. Andre blødningshendelser (inkludert hendelser som neseblod, postoperativ blødning, og hematuria) ble rapportert hos 13,3 % av pasientene behandlet med ruksolitinib og 10,3 % behandlet med referansebehandling.

I langtidsoppfølgingsdelen av de kliniske fase 3-studiene på MF økte den kumulative frekvensen av blødningshendelser proporsjonalt med økning i oppfølgingstid. Blåmerker var de hyppigst rapporterte blødningshendelsene (33,3 %). Intrakranielle og gastrointestinale blødninger ble rapportert hos henholdsvis 1,3 % og 10,1 % av pasientene.

I den komparative perioden av fase 3-studiene hos pasienter med PV ble blødningshendelser (inkludert intrakranielle og gastrointestinale, blåmerker og andre blødningshendelser) rapportert hos 16,8 % av pasientene behandlet med ruksolitinib, 15,3 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE-studien og 12 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE 2-studien. Blåmerker ble rapportert hos 10,3 % av pasientene behandlet med ruksolitinib, 8,1 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE-studien og 2,7 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE 2-studien. Ingen intrakranielle eller gastrointestinale blødningshendelser ble rapportert hos pasienter som fikk ruksolitnib. Én pasient behandlet med ruksolitinib opplevde en grad 3 blødningshendelse (postoperativ blødning); ingen grad 4 blødninger ble rapportert. Andre blødningshendelser (inkludert hendelser som epistakse, postoperativ blødning, gingivalblødning) ble rapportert hos 8,7 % av pasientene behandlet med ruksolitinib og 6,3 % behandlet med beste tilgjengelige behandling i RESPONSE-studien og 6,7 % av pasientene behandlet med beste tilgjengelige behandling i RESPONSE 2-studien.

I langtidsoppfølgingsdelen av fase 3-studiene på PV økte den kumulative frekvensen av blødningshendelser proporsjonalt med økning i oppfølgingstid. Blåmerker var de hyppigst rapporterte blødningshendelsene (17,4 %). Intrakranielle og gastrointestinale blødninger ble rapportert hos henholdsvis 0,3 % og 3,5 % av pasientene.

I den komparative perioden av fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble blødningshendelser rapportert hos 25,0 % og 22,0 % av pasientene i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armene. Undergruppene av blødningshendelser var generelt like mellom behandlingsarmene: blåmerker (5,9 % i ruksolitinib- vs. 6,7 % i BTB-armen), gastrointestinale hendelser (9,2 % vs. 6,7 %) og andre blødningshendelser (13,2 % vs. 10,7 %). Intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos 0,7 % av pasientene i BTB-armen og hos ingen pasienter i ruksolitinib-armen. Hos pediatriske pasienter var frekvensen av blødningshendelser 23,5 %. Hendelser rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var blærebetennelse og neseblødning (5,9 % hver). Ingen intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos pediatriske pasienter.

I den komparative perioden av fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble blødningshendelser rapportert hos 11,5 % og 14,6 % av pasientene i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armene. Undergruppene av blødningshendelser var generelt like mellom behandlingsarmene: blåmerker (4,2 % i ruksolitinib- vs. 2,5 % i BTB-armen), gastrointestinale hendelser (1,2 % vs. 3,2 %) og andre blødningshendelser (6,7 % vs. 10,1 %). Hos pediatriske pasienter var frekvensen av blødningshendelser 9,1 %. De rapporterte hendelsene var neseblødning, hematochezi, hematom, post-prosessuelle blødninger og hudblødninger (1,8 % hver). Ingen intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos pasienter med kronisk GvHD.

Infeksjoner
I de sentrale fase 3-studiene av MF ble det rapportert grad 3 eller 4 urinveisinfeksjoner hos 1,0 % av pasientene, herpes zoster hos 4,3 % og tuberkulose hos 1,0 %. I kliniske fase 3-studier ble det rapportert sepsis hos 3,0 % av pasientene. En forlenget oppfølgning av pasienter behandlet med ruksolitinib viste ingen tendens til økning i hyppighet av sepsis over tid.

I den randomiserte delen av fase 3-studiene hos pasienter med PV, ble én (0,5 %) CTCAE grad 3 og ingen grad 4 urinveisinfeksjoner rapportert. Andelen av herpes zoster var lik hos pasienter med PV (4,3 %) og hos pasienter med MF (4,0 %). Det var én rapport på CTCAE grad 3 postherpetisk nevralgi blant pasientene med PV. Pneumoni ble rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med ruksolitinib sammenlignet med 1,6 % av pasientene som fikk referansebehandling. Sepsis eller tuberkulose ble ikke rapportert hos noen pasienter i ruksolitinib-armen.

Hyppig rapporterte infeksjoner i langtidsoppfølgingsdelen av fase 3-studiene på PV, var urinveisinfeksjoner (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) og pneumoni (7,1 %). Sepsis ble rapportert hos 0,6 % av pasientene. Det ble ikke rapportert tuberkulose hos noen pasienter i langtids-oppfølgingstiden.

Under den *komparative perioden* i fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble urinveisinfeksjoner

rapportert hos 9,9 % (grad ≥ 3, 3,3 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 10,7 % (grad ≥ 3, 6,0 %) i BTB-armen. CMV-infeksjoner ble rapportert hos 28,3 % (grad ≥ 3, 9,3 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 24,0 % (grad ≥ 3, 10,0 %) i BTB-armen.

Sepsishendelser ble rapportert hos 12,5 % (grad ≥ 3, 11,1 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 8,7 % (grad ≥ 3, 6,0 %) i BTB-armen. BK-virusinfeksjon ble kun rapportert i ruksolitinib-armen hos 3 pasienter med én grad 3 hendelse. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 17,9 % (grad ≥ 3, 6,5 %) av pasientene og CMV-infeksjoner ble rapportert hos 32,3 % (grad ≥ 3, 11,4 %) av pasientene.

CMV-infeksjon med organpåvirkning ble sett hos svært få pasienter; CMV-kolitt, CMV-enteritt og CMV-gastrointestinal infeksjon av enhver grad ble rapportert hos henholdsvis fire, to og én pasient. Sepsishendelser, inkludert septisk sjokk, av enhver grad ble rapportert hos 25,4 % (grad ≥ 3, 21,9 %) av pasientene. Urinveisinfeksjoner og sepsis ble rapportert med lavere frekvens hos pediatriske pasienter med akutt GvHD (9,8 % hver) sammenlignet med voksne- og ungdomspasienter. CMV-infeksjoner ble rapportert hos 31,4 % av pediatriske pasienter (grad 3, 5,9 %).

Under den *komparative perioden* i fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 8,5 % (grad ≥ 3, 1,2 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 6,3 % (grad ≥ 3, 1,3 %) i BTB-armen. BK-virusinfeksjon ble rapportert hos 5,5 % (grad ≥ 3, 0,6 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 1,3 % i BTB-armen. CMV-infeksjoner ble rapportert hos 9,1 % (grad ≥ 3, 1,8 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 10,8 % (grad ≥ 3, 1,9 %) i BTB-armen. Sepsishendelser ble rapportert hos 2,4 % (grad ≥ 3, 2,4 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 6,3 % (grad ≥ 3, 5,7 %) i BTB-armen. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble urinveisinfeksjoner og BK-virusinfeksjoner rapportert hos henholdsvis 9,3 % (grad ≥ 3, 1,3 %) og 4,9 % (grad ≥ 3, 0,4 %) av pasientene. CMV-infeksjoner og sepsishendelser ble rapportert hos henholdsvis 8,8 % (grad ≥ 3, 1,3 %) og 3,5 % (grad ≥ 3, 3,5 %) av pasientene. Hos pediatriske pasienter med kronisk GvHD ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 5,5 % (grad 3, 1,8 %) av pasientene og BK-virusinfeksjon ble rapportert hos 1,8 % (ingen grad ≥ 3) av pasientene. CMV-infeksjoner forekom hos 7,3 % (ingen grad ≥ 3) av pasientene.

Økt lipase
I den randomiserte perioden av RESPONSE-studien, forverret lipaseverdier seg i høyere grad i ruksolitinib-armen sammenlignet med kontrollarmen. Dette var hovedsakelig på grunn av forskjell i grad 1-økninger (18,2 % mot 8,1 %). Liknende andel med økt lipasenivå grad 2 ble observert i behandlingsgruppene. I RESPONSE 2-studien var frekvensene i ruksolitinib-armen og kontrollarmen sammenlignbare (10,8 % mot 8 %). I langtidsoppfølgingsdelen av fase 3-studiene på PV, ble det rapportert om økte lipaseverdier av grad 3 og grad 4 hos 7,4 % og 0,9 % av pasientene. Det ble ikke rapportert noen tegn og symptomer på pankreatitt samtidig med økte lipaseverdier hos disse pasientene.

I fase 3-studiene på MF, COMFORT-I og COMFORT-II, ble høye lipaseverdier rapportert hos henholdsvis 18,7 % og 19,3 % av pasientene i ruksolitinib-armene sammenlignet med 16,6 % og 14,0 % i kontrollarmene. Det ble ikke rapportert noen samtidige tegn og symptomer på pankreatitt hos pasienter med økte lipaseverdier.

I den *komparative perioden* i fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble nye eller forverrede lipaseverdier rapportert hos 19,7 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 12,5 % i BTB-armen. Tilsvarende økninger av grad 3 (3,1 % vs. 5,1 %) og grad 4 (0 % vs. 0,8 %) var like. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib ble økte lipaseverdier rapportert hos 32,2 % av pasientene. Grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,7 % og 2,2 % av pasientene. Forhøyet lipase ble rapportert hos 20,4 % av pediatriske pasienter (grad 3 og 4: henholdsvis 8,5 % og 4,1 %).

I den *komparative perioden* i fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble nye eller forverrede lipaseverdier rapportert hos 32,1 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 23,5 % i

BTB-armen. Tilsvarende økninger av grad 3 (10,6 % vs. 6,2 %) og grad 4 (0,6 % vs. 0 %) var like. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib ble økte lipaseverdier rapportert hos 35,9 % av pasientene; grad 3 og 4 ble observert hos henholdsvis 9,5 % og 0,4 % av pasientene. Forhøyet lipase ble rapportert med lavere frekvens (20,4 %, grad 3 og 4: henholdsvis 3,8 % og 1,9 %) hos pediatriske pasienter.

Økt systolisk blodtrykk
I de pivotale kliniske fase 3-studiene av MF ble en økning i systolisk blodtrykk på 20 mmHg eller mer fra baseline målt hos 31,5 % av pasientene på minst ett besøk sammenlignet med 19,5 % av de kontrollbehandlede pasientene. I COMFORT-I (pasienter med MF) var gjennomsnittlig økning fra baseline i systolisk blodtrykk 0 til 2 mmHg for ruksolitinib versus et fall på 2 til 5 mmHg i placebo-armen. I COMFORT-II viste gjennomsnittsverdiene liten forskjell mellom ruksolitinib-behandlede og kontrollbehandlede pasienter med MF.

I den randomiserte delen av de pivotale studiene hos pasienter med PV, økte gjennomsnittlig systolisk blodtrykk med 0,65 mmHg i ruksolitinib-armen mot en reduksjon på 2 mmHg i BTB-armen.

Spesielle populasjoner

Pediatriske pasienter
Totalt 106 pasienter i alderen 2 til < 18 år med GvHD ble analysert for sikkerhet: 51 pasienter (45 pasienter i REACH4 og 6 pasienter i REACH2) i akutte GvHD-studier og 55 pasienter (45 pasienter i REACH5 og 10 pasienter i REACH3) i de kroniske GvHD-studiene. Sikkerhetsprofilen observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med ruksolitinib, var lik den som ble observert hos voksne pasienter.

Eldre
Totalt ble 29 pasienter i studien REACH2 og 25 pasienter i REACH3 i alderen > 65 år behandlet med ruksolitinib og analysert for sikkerhet. Samlet sett ble ingen nye sikkerhetsproblemer identifisert, og sikkerhetsprofilen hos pasienter > 65 år var generelt konsistent med den for pasienter i alderen 18 til 65 år.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent antidot for overdoser med ruksolitinib. Enkeltdoser opptil 200 mg har blitt gitt med akseptabel akutt toleranse. Gjentatt dosering med høyere doser enn anbefalt er forbundet med økt myelosuppresjon inkludert leukopeni, anemi og trombocytopeni. Adekvat støttende behandling bør gis.

Hemodialyse antas ikke å øke utskillelsen av ruksolitinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EJ01

Virkningsmekanisme
Ruksolitinib er en selektiv hemmer av JAK1 og JAK2 (Janus-kinaser, IC50-verdier på 3,3 nM og 2,8 nM for henholdsvis JAK1- og JAK2-enzymene). Disse medierer signaleringen av en rekke cytokiner

og vekstfaktorer som er viktig for hematopoiese og immunfunksjon.

MF og PV er myeloproliferative neoplasier kjent for å være assosiert med dysregulering av JAK1- og JAK2-signalering. Grunnlaget for dysreguleringen er antatt å involvere høye nivåer av sirkulerende cytokiner som aktiverer JAK-STAT-signalveien, mutasjoner som JAK2V617F som gir konstitutiv aktivering og "silencing"av negative reguleringsmekanismer. Pasienter med MF viser dysregulert JAK-signalering uavhengig av JAK2V617F mutasjonsstatus. Aktiverende mutasjoner i JAK2 (V617F eller ekson 12) finnes hos > 95 % av pasientene med PV.

Ruksolitinib hemmer JAK-STAT-signalering og celledeling av cytokinavhengige cellulære modeller av hematologiske kreftformer, så vel som av Ba/F3-celler som er cytokinuavhengig ved å uttrykke JAK2V617F mutert protein, med IC50 i intervallet fra 80 til 320 nM.

JAK-STAT-signalveier er med på å regulere utviklingen, proliferasjon og aktiveringen av flere immuncelletyper som er viktige for GvHD-patogenesen.

Farmakodynamiske effekter
Ruksolitinib hemmer cytokinindusert STAT3-fosforylering i fullblod fra friske frivillige, MF-pasienter og PV-pasienter. Ruksolitinib resulterte i en maksimal hemming av STAT3-fosforylering 2 timer etter dosering, som nesten returnerte til baseline i løpet av 8 timer hos både friske frivillige og MF-pasienter. Dette indikerer ingen akkumulering av verken modersubstans eller aktive metabolitter.

Baseline økning av inflammatoriske markører assosiert med konstitusjonelle symptomer slik som TNFα, IL-6 og CRP hos pasienter med MF ble redusert ved fortsatt behandling med ruksolitinib. Pasienter med MF ble ikke resistente mot de farmakodynamiske effektene av ruksolitinib-behandling over tid. Tilsvarende hadde også pasienter med PV økning i inflammatoriske markører ved baseline og disse markørene ble redusert ved behandling med ruksolitinib.

I en grundig QT-studie med friske frivillige var det ingen tegn til QT/QTc-forlengende effekt av ruksolitinib ved enkeltdoser opptil en supraterapeutisk dose på 200 mg, noe som indikerer at ruksolitinib ikke har noen effekt på kardial repolarisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Myelofibrose
To randomiserte fase 3-studier (COMFORT-I og COMFORT-II) ble utført hos pasienter med MF (primær MF, post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytemi MF). I begge studiene hadde pasientene palpabel splenomegali minst 5 cm under costalbuen og en risikokategori på intermediær-2 eller høy risiko i følge ”International Working Group (IWG) Consensus Criteria”.

Startdosen av ruksolitinib ble basert på blodplatetallet. Pasienter med blodplatetall ≤ 100 000/mm^3 (≤ 100 × 10^9/liter) kvalifiserte ikke for inklusjon i COMFORT-studiene, men 69 pasienter ble inkludert i EXPAND-studien, en fase-Ib, åpen, dosefinnende studie med MF-pasienter (primær MF, post-polycytemia vera MF eller post-essensiell trombocytemi MF) og baseline blodplatetall på ≥ 50 000/mm^3 (≥ 50 × 10^9/liter) og < 100 000/mm^3 (< 100 × 10^9/liter).

COMFORT-I var en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie med 309 pasienter som var resistente mot eller ikke egnet for tilgjengelig behandling. Det primære effektendepunktet var andelen pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 24 målt ved magnetresonanstomografi (MRI) eller computertomografi (CT).

Sekundærendepunkter inkluderte varighet av opprettholdelse av en ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse, andel av pasienter som hadde ≥ 50 % reduksjon i total symptomscore, endringer i total symptomscore fra baseline til uke 24, som ble målt med den modifiserte dagboken ”MF Symptom Assessment Form” (MFSAF) v2.0, og total overlevelse.

COMFORT-II var en åpen, randomisert studie med 219 pasienter. Pasientene ble randomisert 2:1 til

ruksolitinib versus beste tilgjengelige behandling. I gruppen som fikk beste tilgjengelige behandling, fikk 47 % av pasientene hydroksyurea og 16 % av pasientene glukokortikoider. Det primære effektendepunktet var andel av pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 48 målt ved MRI eller CT.

Sekundærendepunkter inkluderte andelen av pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 24 og varighet av opprettholdelse av en ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse.

I COMFORT-I og COMFORT-II var pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved baseline sammenlignbar mellom behandlingsarmene.

Tabell 8 Prosentandel av pasienter med ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 24 i COMFORT-I og ved uke 48 i COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruksolitinib (n=155)	Placebo (n=153)	Ruksolitinib (n=144)	Beste tilgjengelige behandling (n=72)
Tidspunkt	Uke 24		Uke 48	
Antall (%) pasienter med miltstørrelse redusert med ≥ 35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % konfidensintervall	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	

En signifikant høyere andel av pasienter i ruksolitinib-gruppen oppnådde ≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse fra baseline (tabell 8) uavhengig av om de hadde eller ikke hadde JAK2V617F-mutasjonen (tabell 9) eller sykdomsundergruppen (primær MF, post-polycytemia vera MF eller post-essensiell trombocytemi MF).

Tabell 9 Prosentandel av pasienter med ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved JAK mutasjonsstatus (safety set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruksolitinib		Placebo		Ruksolitinib		Beste tilgjengelige behandling	
JAK mutasjonsstatus	Positiv (n=113) n (%)	Negativ (n=40) n (%)	Positiv (n=121) n (%)	Negativ (n=27) n (%)	Positiv (n=110) n (%)	Negativ (n=35) n (%)	Positiv (n=49) n (%)	Negativ (n=20) n (%)
Antall (%) pasienter med miltstørrelse redusert med ≥ 35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tidspunkt	Etter 24 uker				Etter 48 uker			

Sannsynligheten for å opprettholde miltresponsen (≥ 35 %) til ruksolitinib i minst 24 uker var 89 % i COMFORT-I og 87 % i COMFORT-II, 52 % opprettholdt miltresponsen i minst 48 uker i COMFORT-II.

I COMFORT-I oppnådde 45,9 % av pasientene i ruksolitinib-gruppen en ≥ 50 % forbedring i totalsymptomscore fra baseline ved uke 24 (målt ved bruk av MFSAF dagbok v2.0), sammenlignet med 5,3 % i placebogruppen (p < 0,0001 ved bruk av chi-kvadrat-test). Gjennomsnittlig endring i

global helsestatus ved uke 24, målt ved EORTC QLQ C30, var +12,3 for ruksolitinib og -3,4 for placebo (p < 0,0001).

I COMFORT-I, etter en median oppfølgingstid på 34,3 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitinib-armen 27,1 % mot 35,1 % hos pasienter randomisert til placebo; HR 0,687; 95 % KI 0,459, 1,029; p=0,0668.

I COMFORT-I, etter en median oppfølgingstid på 61,7 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitinib-armen 44,5 % (69 av 155 pasienter) mot 53,2 % (82 av 154) hos pasienter randomisert til placebo. Det var 31 % reduksjon i risiko for død i ruksolitinib-armen sammenlignet med placebo (HR 0,69; 95 % KI 0,50, 0,96; p=0,025).

I COMFORT-II, etter en median oppfølgingstid på 34,7 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitinib 19,9 % mot 30,1 % hos pasienter randomisert til beste tilgjengelige behandling; HR 0,48; 95 % KI 0,28, 0,85; p=0,009. I begge studiene var de lavere dødsratene sett i ruksolitinib-armen hovedsakelig drevet av resultatene i post polycytemia vera og post essensiell trombocytemi undergruppene.

I COMFORT-II, etter en median oppfølgingstid på 55,9 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitinib-armen 40,4 % (59 av 146 pasienter) mot 47,9 % (35 av 73 pasienter) hos pasienter randomisert til beste tilgjengelige behandling (BTB). Det var 33 % reduksjon i risiko for død i ruksolitinib-armen sammenlignet med BTB-armen (HR 0,67; 95 % KI 0,44, 1,02; p=0,062).

Polycytemia vera
En randomisert, åpen, aktivt kontrollert fase 3-studie (RESPONSE) ble utført hos 222 pasienter med PV som var resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea, som definert basert på publiserte kriterier fra "European LeukemiaNet (ELN)" internasjonale arbeidsgruppe. 110 pasienter ble randomisert til ruksolitinib-armen og 112 pasienter til BTB-armen. Startdosen med ruksolitinib var 10 mg to ganger daglig. Dosene ble deretter justert hos den enkelte pasienten basert på tolerabilitet og effekt, med en maksimal dose på 25 mg to ganger daglig. BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte hydroksyurea (59,5 %), interferon/pegylert interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) og observasjon (15,3 %).

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var sammenlignbar mellom de to behandlingsarmene. Median alder var 60 år (variasjon 33 til 90 år). Pasienter i ruksolitinib-armen hadde hatt PV-diagnosen i en mediantid på 8,2 år og hadde tidligere fått hydroksyurea i en mediantid på omtrent 3 år. De fleste pasientene (> 80 %) hadde fått minst to flebotomier de siste 24 ukene før screening. Sammenlignende data på langtidsoverlevelse og sykdomskomplikasjoner mangler.

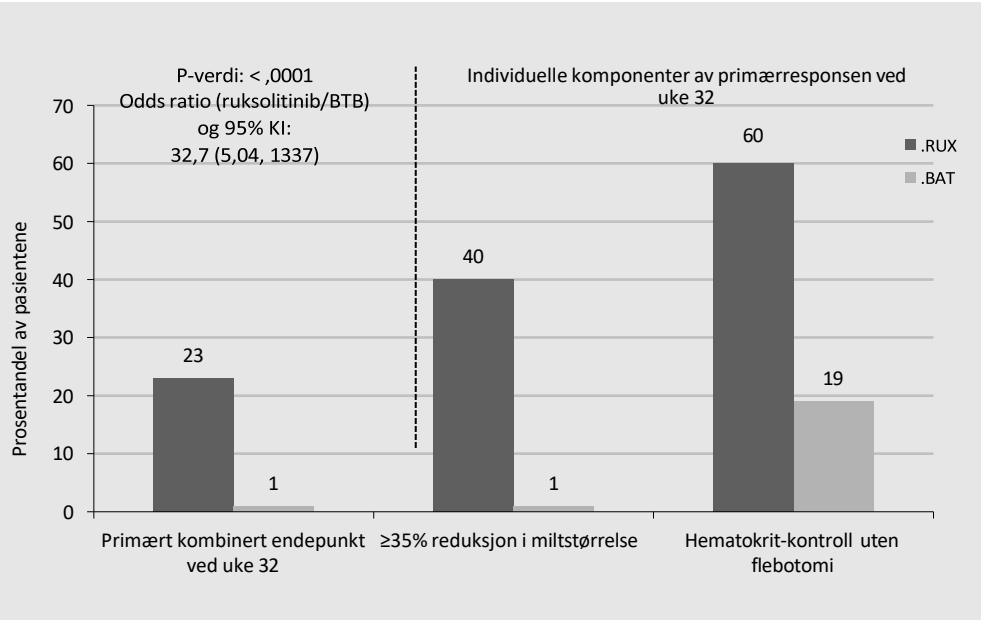
Det primære kombinerte endepunktet var andelen av pasienter som ikke hadde behov for flebotomi (HCT-kontroll) og i tillegg oppnådde en > 35 % reduksjon i miltstørrelse fra baseline ved uke 32. Å ha behov for flebotomi var definert som en bekreftet HCT på > 45 %, dvs. minst 3 prosentpoeng høyere enn HCT ved baseline eller en bekreftet HCT på > 48 % avhengig av hvilken som var lavest. De viktigste sekundære endepunktene inkluderte andelen av pasienter som oppnådde det primære endepunktet og forble uten progresjon ved uke 48, i tillegg til pasienter som oppnådde fullstendig hematologisk remisjon ved uke 32.

Studien nådde sitt primære mål og en høyere andel pasienter i ruksolitinib-gruppen oppnådde det primære kombinerte endepunktet og hver av dets individuelle komponenter. Signifikant flere pasienter behandlet med ruksolitinib (23 %) oppnådde en primærrespons (p < 0,0001) sammenlignet med BTB (0,9 %). Hematokrit-kontroll ble oppnådd hos 60 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 18,8 % i BTB-armen, og en > 35 % reduksjon i miltstørrelse ble oppnådd hos 40 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 0,9 % i BTB-armen (figur 1).

Begge de viktigste sekundære endepunktene ble også nådd. Andelen pasienter som oppnådde en fullstendig hematologisk remisjon var 23,6 % med ruksolitinib sammenlignet med 8,0 % med BTB (p=0,0013), og andelen pasienter som oppnådde en varig primærrespons ved uke 48 var 20 % med

ruksolitinib og 0,9 % med BTB (p < 0,0001).

Figur 1 Pasienter som oppnådde det primære endepunktet og komponenter av det primære endepunktet ved uke 32



Symptombyrden ble undersøkt ved bruk av MPN-SAF totalsymptomscore (TSS) elektronisk dagbok, som besto av 14 spørsmål. Ved uke 32 hadde 49 % og 64 % av pasientene behandlet med ruksolitinib oppnådd en > 50 % reduksjon i henholdsvis TSS-14 og TSS-5, sammenlignet med bare 5 % og 11 % av pasientene på BTB.

Opplevd nytte av behandlingen ble målt med spørreskjemaet "Patient Global Impression of Change" (PGIC). 66 % av pasientene behandlet med ruksolitinib sammenlignet med 19 % behandlet med BTB rapporterte en bedring så tidlig som fire uker etter behandlingsstart. Bedring i opplevd nytte av behandlingen var også høyere hos pasienter behandlet med ruksolitinib ved uke 32 (78 % mot 33 %).

For å vurdere behandlingsresponsen fra RESPONSE-studien ble tilleggsanalyser gjennomført ved uke 80 og uke 256 etter randomisering. Av 25 pasienter som hadde oppnådd primærrespons ved uke 32, var det 3 pasienter med progresjon ved uke 80 og 6 pasienter med progresjon ved uke 256. Sannsynligheten for at responsen fra uke 32 vedvarte til uke 80 og uke 256 var henholdsvis 92 % og 74 % (se tabell 10).

Tabell 10 Varighet av primærrespons i RESPONSE-studien

	Uke 32	Uke 80	Uke 256
Primærrespons oppnådd ved uke 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Pasienter med vedvarende primærrespons	n/a	22/25	19/25
Sannsynlighet for vedvarende primærrespons	n/a	92 %	74 %
* I henhold til primært kombinert responsendepunkt: ikke behov for flebotomi (HCT-kontroll) og en ≥ 35 % reduksjon av miltstørrelse fra baseline. n/a: ikke aktuelt			

En annen randomisert, åpen, aktivt kontrollert fase 3b-studie (RESPONSE 2) ble gjennomført hos 149 PV pasienter som var resistente mot, eller intolerante overfor hydroksyurea men uten palpabel splenomegali. Primærendepunktet, definert som andelen pasienter som oppnår HCT-kontroll (fravær av flebotomi) ved uke 28, ble møtt (62,2 % i ruksolitinib-armen versus 18,7 % i BTB-armen). Det viktige sekundære endepunktet, definert som andelen pasienter med fullstendig hematologisk remisjon ved uke 28, ble også nådd (23,0 % i ruksolitinib-armen versus 5,3 % i BTB-armen).

Transplantat-mot-vert-sykdom
To randomiserte åpne multisenterstudier i fase 3 undersøkte ruksolitinib hos pasienter i alderen 12 år og eldre med akutt GvHD (REACH2) og kronisk GvHD (REACH3) etter allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloSCT) og utilstrekkelig respons på kortikosteroider og/eller andre systemiske behandlinger. Startdosen av ruksolitinib var 10 mg to ganger daglig.

Akutt transplantat-mot-vert-sykdom
I REACH2 ble 309 kortikosteroidrefraktære pasienter med grad II til IV av akutt GvHD randomisert 1:1 til ruksolitinib eller BTB. Pasientene ble stratifisert etter alvorlighetsgraden av akutt GvHD ved randomiseringstidspunktet. Graderingen av kortikosteroidrefraktæritet ble gjort når pasienter hadde progresjon etter minst 3 dager, ikke oppnådde respons etter 7 dager eller når nedtrapping av kortikosteroid hadde vært mislykket.

BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte antitymocyttglobulin (ATG), ekstrakorporal fotoferese (ECP), mesenkymale stromale celler (MSC), lavdose metotreksat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hemmere (everolimus eller sirolimus), etanercept eller infliksimab.

I tillegg til ruksolitinib eller BTB kunne pasienter ha fått standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert antiinfektive legemidler og transfusjonsstøtte. Ruksolitinib ble lagt til ved fortsatt bruk av kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere som ciklosporin eller takrolimus og/eller topikal eller inhalert kortikosteroidbehandling i henhold til institusjonelle retningslinjer.

Pasienter som hadde fått én tidligere systemisk behandling bortsett fra kortikosteroider og kalsineurinhemmere mot akutt GvHD var kvalifisert for inkludering i studien. I tillegg til kortikosteroider og kalsineurinhemmere ble det kun tillatt å fortsette med tidligere systemiske legemidler mot akutt GvHD hvis det ble brukt som profylakse mot akutt GvHD (dvs. startet før diagnosen akutt GvHD) i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Pasienter som fikk BTB, kunne krysse over til ruksolitinib etter dag 28 hvis de oppfylte følgende kriterier:
- Definisjon av primær endepunktsrespons ikke møtt (fullstendig respons [CR] eller delvis respons [PR]) på dag 28; ELLER
- Mistet responsen i ettertid og oppfylte kriteriene for progresjon, blandet respons eller ingen respons, noe som nødvendiggjorde ny ytterligere systemisk immunsuppressiv behandling for akutt GvHD, OG
- Ingen tegn eller symptomer på kronisk GvHD.

Nedtrapping av ruksolitinib ble tillatt etter dag 56 for pasienter med behandlingsrespons.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalderen var 54 år (variasjon 12 til 73 år). Studien inkluderte 2,9 % ungdom, 59,2 % menn og 68,9 % hvite pasienter. Flertallet av de inkluderte pasientene hadde ondartet underliggende sykdom.

Alvorlighetsgraden av akutt GvHD var grad II hos 34 % og 34 %, grad III hos 46 % og 47 % og grad IV hos 20 % og 19 % i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armen.

Årsakene til pasientenes utilstrekkelige respons på kortikosteroider i ruksolitinib- og BTB-armene var: i) svikt i å oppnå respons etter 7 dagers kortikosteroidbehandling (henholdsvis 46,8 % og 40,6 %), ii) svikt i nedtrapping av kortikosteroid (henholdsvis 30,5 % og 31,6 %) eller iii) sykdomsprogresjon etter

3 dagers behandling (henholdsvis 22,7 % og 27,7 %).

De vanligste organene affisert av akutt GvHD blant alle pasienter, var hud (54,0 %) og nedre mage-tarmkanal (68,3 %). Flere pasienter i ruksolitinib-armen hadde akutt GvHD som affiserte hud (60,4 %) og lever (23,4 %) sammenlignet med BTB-armen (hud: 47,7 % og lever: 16,1 %).

De hyppigst tidligere brukte systemiske akutte GvHD-behandlingene var kortikosteroider sammen med kalsineurinhemmere (49,4 % i ruksolitinib-armen og 49,0 % i BTB-armen).

Det primære endepunktet var den totale responsraten (ORR) på dag 28, definert som andelen pasienter i hver arm med en fullstendig respons (CR) eller en delvis respons (PR) uten behov for ytterligere systemiske behandlinger for en tidligere progresjon, blandet respons eller ikke respons basert på utprøvers vurdering etter kriteriene til Harris et al. (2016).

Det viktigste sekundære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en CR eller PR på dag 28 og opprettholdt en CR eller PR på dag 56.

REACH2 nådde sitt primære mål. ORR på dag 28 av behandlingen var høyere i ruksolitinib-armen (62,3 %) sammenlignet med BTB-armen (39,4 %). Det var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene (stratifisert Cochrane-Mantel-Haenszel-test $p < 0,0001$, tosidig, OR: 2,64; 95 % KI: 1,65, 4,22).

Det var også en høyere andel fullstendige respondere i ruksolitinib-armen (34,4 %) sammenlignet med BTB-armen (19,4 %).
ORR ved dag 28 var 76 % for grad II GvHD, 56 % for grad III GvHD og 53 % for grad IV GvHD i ruksolitinib-armen, og 51 % for grad II GvHD, 38 % for grad III GvHD og 23 % for grad IV GvHD i BTB-armen.

Blant de som ikke hadde respondert ved dag 28 i ruksolitinib- og BTB-armene, hadde henholdsvis 2,6 % og 8,4 % sykdomsprogresjon.
De samlede resultatene er presentert i tabell 11.

Tabell 11 Total responsrate ved dag 28 i REACH2

	Ruksolitinib N = 154		**BTB N = 155**	
	n (%)	**95 % KI**	**n (%)**	**95 % KI**
Total respons	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
OR (95 % KI)	2,64 (1,65, 4,22)			
p-verdi (tosidig)	$p < 0,0001$			
Fullstendig respons	53 (34,4)		30 (19,4)	
Delvis respons	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studien møtte det viktigste sekundære endepunktet basert på primærdataanalysen. Vedvarende ORR på dag 56 var 39,6 % (95 % KI: 31,8, 47,8) i ruksolitinib-armen og 21,9 % (95 % KI: 15,7, 29,3) i BTB- armen. Det var en statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsarmene (OR: 2,38; 95 % KI: 1,43, 3,94; $p = 0,0007$). Andelen pasienter med CR var 26,6 % i ruksolitinib-armen mot 16,1 % i BTB-armen. Totalt sett krysset 49 pasienter (31,6 %) opprinnelig randomisert til BTB-armen over til ruksolitinib-armen.

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom
I REACH3 ble 329 moderate eller alvorlige kortikosteroidrefraktære pasienter med kronisk GvHD randomisert 1:1 til ruksolitinib eller BTB. Pasientene ble stratifisert etter alvorlighetsgraden av kronisk GvHD ved randomiseringstidspunktet. Kortikosteroidrefraktæritet ble bestemt når pasienter hadde manglende respons eller sykdomsprogresjon etter 7 dager, eller hadde vedvarende sykdom i 4 uker eller mislykket nedtrapping av kortikosteroid to ganger.

BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte ekstrakorporal fotoferese (ECP), lavdose metotreksat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hemmere (everolimus eller sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib eller ibrutinib.

I tillegg til ruksolitinib eller BTB kunne pasienter ha fått standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert antiinfektive legemidler og transfusjonsstøtte. Det var tillatt med fortsatt bruk av kortikosteroider og kalsineurinhemmere som ciklosporin eller takrolimus og topikal eller inhalert kortikosteroidbehandling i henhold til institusjonelle retningslinjer.

Pasienter som hadde fått én tidligere systemisk behandling bortsett fra kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere mot kronisk GvHD var kvalifisert for inkludering i studien. I tillegg til kortikosteroider og kalsineurinhemmere ble det kun tillatt å fortsette med tidligere systemisk legemiddel mot kronisk GvHD hvis det ble brukt som profylakse mot kronisk GvHD (dvs. startet før diagnosen kronisk GvHD-diagnosen) i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Pasienter som fikk BTB, kunne krysse over til ruksolitinib på dag 169 og senere på grunn av sykdomsprogresjon, blandet respons eller uendret respons, toksisitet i forbindelse med BTB eller på grunn av oppblussing av kronisk GvHD.

Effekten hos pasienter som går fra aktiv akutt GvHD til kronisk GvHD uten nedtrapping av kortikosteroider og eventuell systemisk behandling er ukjent. Effekten ved akutt eller kronisk GvHD etter lymfocyttinfusjon fra donor («donor lymphocyte infusion», DLI) og hos pasienter som ikke tålte steroidbehandling, er ukjent.

Nedtrapping av ruksolitinib var tillatt etter dag 169.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalderen var 49 år (variasjon 12 til 76 år). Studien inkluderte 3,6 % ungdom, 61,1 % menn og 75,4 % hvite pasienter. Flertallet av de inkluderte pasientene hadde ondartet underliggende sykdom.

Alvorlighetsgraden ved diagnosen av kortikosteroidrefraktær kronisk GvHD var balansert mellom ruksolitinib- og BTB-armene, med henholdsvis 41 % og 45 % moderat og 59 % og 55 % alvorlig.

Pasienters utilstrekkelige respons på kortikosteroider i ruksolitinib- og BTB-armene var karakterisert av i) manglende respons eller sykdomsprogresjon etter kortikosteroidbehandling i minst 7 dager med 1 mg/kg/dag prednisonekvivalenter (henholdsvis 37,6 % og 44,5 %), ii) vedvarende sykdom etter 4 uker ved 0,5 mg/kg/dag (35,2 % og 25,6 %) eller iii) avhengighet av kortikosteroid (henholdsvis 27,3 % og 29,9 %).

Blant alle pasienter hadde 73 % og 45 % henholdsvis hud- og lungeaffeksjon i ruksolitinib-armen sammenlignet med 69 % og 41 % i BTB-armen.

De hyppigst tidligere brukte systemiske kronisk GvHD-behandlingene var kun kortikosteroider (43 % i ruksolitinib-armen og 49 % i BTB-armen) og kortikosteroider sammen med kalsineurinhemmere (41 % pasienter i ruksolitinib-armen og 42 % i BTB-armen).

Det primære endepunktet var ORR på dag 169, definert som andelen pasienter i hver arm med en CR eller en PR uten behov for ytterligere systemiske behandlinger for en tidligere progresjon, blandet respons eller ikke respons basert på utprøvers vurdering i henhold til National Institutes of Health (NIH)-kriterier.

Et viktig sekundært endepunkt var sviktfri overlevelse (FFS) som er et sammensatt tid-til-hendelse-endepunkt som innlemmer den tidligste av følgende hendelser: i) tilbakefall til underliggende sykdom eller død på grunn av underliggende sykdom, ii) dødsfall uten tilbakefall eller iii) tillegg eller oppstart av annen systemisk behandling mot kronisk GvHD.

REACH3 nådde sitt primære mål. På tidspunktet for primæranalysen (data cut-off-dato: 8. mai 2020)

var ORR ved uke 24 høyere i ruksolitinib-armen (49,7 %) sammenlignet med BTB-armen (25,6 %). Det var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene (stratifisert Cochrane-Mantel-Haenszel-test p < 0,0001, tosidig, OR: 2,99; 95 % KI: 1,86, 4,80). Resultatene er presentert i tabell 12.

Blant de som ikke hadde respondert ved dag 169 i ruksolitinib- og BTB-armene, hadde henholdsvis 2,4 % og 12,8 % sykdomsprogresjon.

Tabell 12 Total responsrate ved dag 169 i REACH3

	Ruksolitinib N = 165		**BTB N = 164**	
	n (%)	**95 % KI**	**n (%)**	**95 % KI**
Total respons	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
OR (95 % KI)	2,99 (1,86, 4,80)			
p-verdi (tosidig)	p < 0,0001			
Fullstendig respons	11 (6,7)		5 (3,0)	
Delvis respons	71 (43,0)		37 (22,6)	

Det viktige sekundære endepunktet, FFS, viste en statistisk signifikant risikoreduksjon på 63 % av ruksolitinib versus BTB (HR: 0,370; 95 % KI: 0,268, 0,510, p < 0,0001). På den 6. måned var flertallet av FFS-hendelsene ”tillegg eller initiering av en annen systemisk behandling for kronisk GvHD” (sannsynligheten for denne hendelsen var 13,4 % vs. 48,5 % for henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armene). Resultatene for ”tilbakefall av underliggende sykdom” og dødsfall uten tilbakefall (non-relapse mortality, NRM) var 2,46 % vs. 2,57 % og 9,19 % vs. 4,46 %, i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armen. Det ble ikke observert noen forskjell i kumulativ forekomst mellom behandlingsarmene ved fokus på kun NRM.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder ruksolitinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved MF og PV. Hos pediatriske pasienter over 2 år med GvHD støttes sikkerhet og effekt av ruksolitinib med resultater fra de randomiserte fase 3-studiene REACH2 og REACH3 og fra de åpne enarmede fase 2-studiene REACH4 og REACH5 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Studiedesignet til de enarmede studiene isolerer ikke bidraget fra ruksolitinib til den totale effekten.

Akutt transplantat-mot-vert-sykdom

I REACH4 ble 45 pediatriske pasienter med grad II til IV akutt GvHD behandlet med ruksolitinib og kortikosteroider +/- kalsineurinhemmere for å vurdere sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til ruksolitinib. Pasientene ble inkludert i fire grupper basert på alder (gruppe 1 [≥ 12 år til < 18 år, N=18], gruppe 2 [≥ 6 år til < 12 år, N=12], gruppe 3 [≥ 2 år til < 6 år, N=15] og gruppe 4 [≥ 28 dager til < 2 år, N=0]). Dosene som ble testet var 10 mg to ganger daglig i Gruppe 1, 1,5 mg to ganger daglig i Gruppe 2 og 4 mg/m^2 to ganger daglig i Gruppe 3 og pasientene ble behandlet i 24 uker eller inntil seponering. Ruksolitinib ble administrert enten som en 5 mg tablett eller en kapsel / mikstur for pediatriske pasienter < 12 år.

Pasientene ble inkludert med enten kortikosteroidrefraktær eller behandlingsnaiv sykdomsstatus. Pasientene ble ansett som kortikosteroidrefraktære i henhold til institusjonelle kriterier eller i henhold til legebeslutning i tilfelle institusjonskriterier ikke var tilgjengelige og fikk ikke ha mer enn én ekstra systemisk behandling for akutt GvHD i tillegg til kortikosteroider. Pasientene ble ansett som behandlingsnaive dersom de ikke hadde fått noen tidligere systemisk behandling for akutt GvHD (bortsett fra maksimalt 72 timer før systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller tilsvarende etter utbruddet av akutt GvHD). I tillegg til ruksolitinib ble pasientene behandlet med systemiske kortikosteroider og / eller CNI (ciklosporin eller takrolimus), og topikale kortikosteroidbehandlinger ble også tillatt i henhold til institusjonelle retningslinjer. I REACH4 fikk 40 pasienter (88,9 %) samtidig CNI. Pasientene kunne også ha mottatt standard støttebehandling for

allogen stamcelletransplantasjon, inkludert anti-infeksjonsmedisiner og transfusjonsstøtte. Ruksolitinib skulle seponeres i tilfelle manglende respons på akutt GvHD-behandling på dag 28.

Nedtrapping av ruksolitinib ble tillatt etter dag 56.
Mannlige og kvinnelige pasienter utgjorde henholdsvis 62,2 % (n=28) og 37,8 % (n=17) av pasientene. Totalt hadde 27 pasienter (60,0 %) underliggende malignitet, oftest leukemi (26 pasienter, 57,8 %). Blant de 45 pediatriske pasientene som ble inkludert i REACH4, hadde 13 (28,9 %) behandlingsnaiv akutt GvHD og 32 (71,1 %) hadde kortikosteroidrefraktær akutt GvHD. Ved baseline hadde 64,4 % av pasientene grad II, 26,7 % grad III og 8,9 % grad IV akutt GvHD.

Den totale responsraten (ORR) på dag 28 (viktigste primære endepunkt) i REACH4 var 84,4 % (90 % KI: 72,8, 92,5) hos alle pasienter, med CR hos 48,9 % av pasientene og PR hos 35,6 % av pasientene. Når det gjelder status før behandling, var ORR på dag 28 90,6 % hos kortikosteroidrefraktære (SR)-pasienter.

Frekvensen av varig ORR på dag 56 (viktigste sekundære endepunkt) målt ved andelen pasienter som oppnådde en CR eller PR på dag 28 og opprettholdt en CR eller PR på dag 56) var 66,7 % hos alle REACH4-pasienter, og 68,8 % hos SR-pasienter.

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom
I REACH5 ble 45 pediatriske pasienter med moderat eller alvorlig kronisk GvHD behandlet med ruksolitinib og kortikosteroider +/- kalsineurinhemmere for å vurdere sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av ruksolitinib-behandling. Pasientene ble inkludert i fire grupper basert på alder (gruppe 1 [≥ 12 år til < 18 år, N=22], gruppe 2 [≥ 6 år til < 12 år, N=16], gruppe 3 [≥ 2 år til < 6 år, N=7] og gruppe 4 [≥ 28 dager til < 2 år, N=0]). Dosene som ble testet var 10 mg to ganger daglig for gruppe 1, 5 mg to ganger daglig for gruppe 2 og 4 mg/m^2 to ganger daglig for gruppe 3 og pasientene ble behandlet i 39 sykluser/156 uker eller inntil seponering. Ruksolitinib ble administrert enten som en 5 mg tablett eller en mikstur for pediatriske pasienter < 12 år.

Pasienter ble inkludert med enten kortikosteroidrefraktær eller behandlingsnaiv sykdomsstatus. Pasienter ble ansett som kortikosteroidrefraktære i henhold til institusjonelle kriterier eller i henhold til legebeslutning i tilfelle institusjonskriterier ikke var tilgjengelige og kunne ha mottatt ytterligere systemisk behandling for kronisk GvHD i tillegg til kortikosteroider. Pasienter ble ansett som behandlingsnaive dersom de ikke hadde fått noen tidligere systemisk behandling for kronisk GvHD (bortsett fra maksimalt 72 timer før systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller tilsvarende etter utbruddet av kronisk GvHD). I tillegg til ruksolitinib kunne pasientene fortsatte få systemiske kortikosteroider og / eller CNI (ciklosporin eller takrolimus) og topikale kortikosteroidbehandlinger i henhold til institusjonelle retningslinjer. I REACH5 fikk 23 pasienter (51,1 %) CNI samtidig. Pasientene kunne også ha mottatt standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert anti-infeksjonsmedisiner og transfusjonsstøtte. Ruksolitinib skulle seponeres i tilfelle manglende respons på kronisk GvHD-behandling ved dag 169.

Gradvis redusert inntak av ruksolitinib ble tillatt etter dag 169.

Mannlige og kvinnelige pasienter utgjorde henholdsvis 64,4 % (n=29) og 35,6 % (n=16) av pasientene, med 30 pasienter (66,7 %) med pre-transplantasjonssykdomshistorikk med underliggende malignitet, oftest leukemi (27 pasienter, 60 %).

Blant de 45 pediatriske pasientene som ble inkluderte i REACH5, var 17 (37,8 %) behandlingsnaive kroniske GvHD-pasienter og 28 (62,2 %) SR-kroniske GvHD-pasienter. Sykdommen var alvorlig hos 62,2 % av pasientene og moderat hos 37,8 % av pasientene. 31 (68,9 %) pasienter hadde hudpåvirkning, 18 (40 %) hadde munnpåvirkning og 14 (31,1 %) hadde lungepåvirkning.

ORR ved dag 169 (primært effektendepunkt) var 40 % (90 % KI: 27,7, 53,3) hos alle REACH5 pediatriske pasienter, og 39,3 % hos SR-pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Ruksolitinib tilhører BCS-klasse 1 (Biopharmaceutical Classification System) og har høy permeabilitet, høy løselighet og rask oppløsning. I kliniske studier absorberes ruksolitinib raskt etter oral administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon (Cmax) oppnås ca. 1 time etter dosering. Basert på en human massebalansestudie er oral absorpsjon av ruksolitinib, som ruksolitinib eller metabolitter dannet ved førstepassasjemetabolisme, 95 % eller høyere. Gjennomsnittlig ruksolitinib Cmax og total eksponering (AUC) øker proporsjonalt i et enkeltdose-intervall fra 5 til 200 mg. Det var ingen klinisk relevant forandring i farmakokinetikken til ruksolitinib ved administrering sammen med et fettrikt måltid. Gjennomsnittlig Cmax ble moderat redusert (24 %) mens gjennomsnittlig AUC var tilnærmet uforandret (4 % økning) ved dosering sammen med et fettrikt måltid.

Distribusjon
Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state er omtrent 75 liter hos pasienter med MF og PV, 67,5 liter hos ungdom og voksne med akutt GvHD og 60,9 liter hos ungdom og voksne med kronisk GvHD. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved stabil tilstand er omtrent 30 liter hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD og med et kroppsoverflateareal (BSA) under 1 m^2. Ved klinisk relevante konsentrasjoner av ruksolitinib, er binding til plasmaproteiner *in vitro* ca. 97 %, hovedsakelig til albumin. En autoradiografisk studie av hele kroppen hos rotter viste at ruksolitinib ikke penetrerer blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon
Ruksolitinib metaboliseres hovedsaklig av CYP3A4 (> 50 %), med et tilleggsbidrag fra CYP2C9. Modersubstansen er hovedkomponenten i humant plasma og representerer ca. 60 % av det legemiddelrelaterte materialet i sirkulasjon. To aktive hovedmetabolitter som er tilstede i plasma bidrar til 25 % og 11 % av modersubstansens AUC. Disse metabolittene har halvparten til en femtedel av modersubstansens JAK-relaterte farmakologiske aktivitet. Tilsammen bidrar alle aktive metabolitter til 18 % av den totale farmakodynamikken til ruksolitinib. Ved klinisk relevante konsentrasjoner, hemmer ruksolitinib ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 og er ikke en potent induktor av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 basert på *in vitro*-studier. *In vitro*-data indikerer at ruksolitinib kan hemme P-gp og BCRP.

Eliminasjon
Ruksolitinib elimineres i hovedsak ved metabolisering. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden for ruksolitinib er ca. 3 timer. Ved en oral enkeltdose av [^{14}C]-merket ruksolitinib til voksne friske frivillige, var eliminasjonen i hovedsak via metabolisering, med 74 % av radioaktiviteten utskilt i urinen og 22 % i avføring. Uforandret modersubstans utgjorde mindre enn 1 % av den totale utskilte radioaktiviteten.

Linearitet/ikke-linearitet
Doseproporsjonalitet ble demonstrert i enkelt- og flerdosestudiene.

Spesielle populasjoner

Effekter av alder, kjønn eller etnisitet
Basert på studier ble ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til ruksolitinib hos friske frivillige sett med hensyn til kjønn og etnisitet.

Populasjonsfarmakokinetikk
Det ble ikke sett noen sammenheng mellom oral clearance og pasientens alder eller etnisitet i en populasjonsfarmakokinetisk vurdering av MF-pasienter. Den beregnede orale clearance var 17,7 l/t hos kvinner og 22,1 l/t hos menn, med 39 % interindividuell variasjon hos pasienter med MF. Clearance var 12,7 l/time hos pasienter med PV, med en 42 % interindividuell variasjon. Det var ingen åpenbar sammenheng mellom oral clearance og kjønn, alder og etnisitet i denne pasientpopulasjonen, basert på en populasjonsfarmakokinetisk undersøkelse hos pasienter med PV. Clearance var 10,4 l/t hos voksne og ungdommer med akutt GvHD og 7,8 l/t hos voksne og ungdommermed kronisk GvHD,

med 49 % interindividuell variasjon. Hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD og med en BSA under 1 m^2, var clearance mellom 6,5 og 7 l/t. Det var ingen åpenbar sammenheng mellom oral clearance og kjønn, alder og etnisitet, basert på en populasjonsfarmakokinetisk undersøkelse hos GvHD pasienter. Ved en dose på 10 mg to ganger daglig, økte eksponeringen hos GvHD-pasienter med lav kroppsoverflate. Hos frivillige med en kroppsoverflate på 1 m^2, 1,25 m^2 og 1,5 m^2 var den forventede gjennomsnittlige eksponeringen (AUC) henholdsvis 31 %, 22 % og 12 % høyere enn hos en typisk voksen (1,79 m^2).

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til ruksolitinib hos pediatriske pasienter < 18 år med MF og PV har ikke blitt fastslått.

Som hos voksne pasienter med GvHD, ble ruksolitinib raskt absorbert etter oral administrering hos pediatriske pasienter med GvHD. Dosering til barn mellom 6 og 11 år med 5 mg to ganger daglig oppnådde sammenlignbar eksponering med en dose på 10 mg to ganger daglig hos ungdom og voksne med akutt og kronisk GvHD, noe som bekrefter eksponeringstilnærming implementert som en del av ekstrapoleringsforutsetningen. Hos barn mellom 2 og 5 år med akutt og kronisk GvHD foreslo eksponeringstilnærmingen en dose på 8 mg/m^2 to ganger daglig.

Ruksolitinib er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD under 2 år, derfor har modellering som tar hensyn til aldersrelaterte aspekter hos yngre pasienter blitt brukt for å forutsi eksponeringen hos disse pasientene, basert på data fra voksne pasienter.

Basert på en sammenslått farmakokinetisk analyse hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD, ble clearance av ruksolitinib redusert med synkende BSA. Etter å ha korrigert for BSA-effekten, hadde ikke andre demografiske faktorer som alder, kroppsvekt og kroppsmasseindeks klinisk signifikante effekter på eksponeringen av ruksolitinib.

Nedsatt nyrefunksjon
Nyrefunksjon ble bestemt ved bruk av både MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) og urinkreatinin. Eksponeringen etter en enkeltdose ruksolitinib på 25 mg, var sammenlignbar hos pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon og hos personer med normal nyrefunksjon. AUC-verdier for ruksolitinib-metabolitter i plasma viste imidlertid tendens til å øke med økende alvorlighetsgrad av nedsatt nyrefunksjon, og økte mest markant hos pasientene med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke kjent om økt eksponering for metabolitter har betydning for sikkerheten. En dosejustering er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og nyresykdom i sluttfasen (se pkt. 4.2). Dosering kun på dialysedager reduserer eksponering for metabolitter, men også farmakodynamisk effekt, spesielt på dagene mellom dialysen.

Nedsatt leverfunksjon
Etter en enkeltdose på 25 mg ruksolitinib til pasienter med ulik grad av nedsatt leverfunksjon ble gjennomsnittlig AUC for ruksolitinib hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon økt med henholdsvis 87 %, 28 % og 65 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Det var ingen klar sammenheng mellom AUC og graden av nedsatt leverfunksjon basert på Child-Pugh scores. Den endelige eliminasjonshalveringstiden ble forlenget hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontroller (4,1 til 5,0 timer mot 2,8 timer). En dosereduksjon på ca. 50 % er anbefalt for pasienter med MF og PV med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Startdosen av ruksolitinib skal reduseres med 50 % hos GvHD-pasienter med nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ruksolitinib har blitt vurdert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet og i en karsinogenitetsstudie. Målorganer assosiert med den farmakologiske effekten av ruksolitinib i studier av gjentatt dosering inkluderer beinmarg, perifert blod og lymfoid vev. Infeksjoner som generelt er assosiert med immunsuppresjon ble sett hos hunder. Forbigående senking av blodtrykk sammen med økning i hjerterytme ble sett i en telemetristudie med hunder, og en forbigående reduksjon i minuttvolum ble sett i en respirasjonsstudie med rotter.

Toleransemarginen (basert på ubundet Cmax) uten bivirkninger i hunde- og rottestudien var henholdsvis 15,7 ganger og 10,4 ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dosen på 25 mg to ganger daglig. Ingen effekter ble sett i en evaluering av den nevrofarmakologiske effekten av ruksolitinib.

I studier av unge rotter viste ruksolitinib effekt på vekst og beinmålinger. Redusert beinvekst ble observert ved doser ≥ 5 mg/kg/dag når behandlingen startet på dag 7 postnatalt (sammenlignbart med nyfødte menneskebarn) og ved ≥ 15 mg/kg/dag når behandlingen startet på dag 14 eller 21 postnatalt (sammenlignbart med menneskebarn, 1-3 år). Brudd og tidlig død hos rotter ble observert ved doser ≥ 30 mg/kg/dag når behandling ble startet på dag 7 postnatalt. Basert på ensidig AUC var konsentrasjonen hvor ingen bivirkninger observeres (NOAEL) hos unge rotter behandlet så tidlig som dag 7 postnatalt, 0,3 ganger så mye som for voksne pasienter som tar 25 mg to ganger daglig, mens redusert beinvekst og brudd oppsto ved eksponering på henholdsvis 1,5 og 13 ganger så mye som for voksne pasienter som tar 25 mg daglig. Effektene var generelt alvorligere jo tidligere i postnatalperioden administrasjonen startet. Utenom utvikling av bein, var effektene av ruksolitinib hos unge rotter tilsvarende som for voksne rotter. Unge rotter er mer sensitive for toksisitet av ruksolitinib enn voksne rotter.

Ruksolitinib reduserer fødselsvekten og øker antall aborter i dyrestudier. Det var ingen tegn til en teratogen effekt hos rotter eller kaniner. Eksponeringsmarginene sammenlignet med den høyeste kliniske dosen var imidlertid lav, og resultatetene er derfor av begrenset relevans for mennesker. Ingen påvirkning på fertilitet ble sett. I en pre- og postnatal utviklingsstudie ble det observert en noe forlenget drektighetsperiode, redusert antall av implantasjonssteder og redusert antall av avkom. Hos avkommet ble lavere gjennomsnittlig initiell kroppsvekt og en kort periode med lavere gjennomsnittlig økning i kroppsvekt observert. Hos diegivende rotter ble ruksolitinib og/eller dets metabolitter utskilt i melken i en konsentrasjon som var 13 ganger høyere enn mordyrets plasmakonsentrasjon. Ruksolitinib var ikke mutagent eller klastogent. Ruksolitinib var ikke karsinogent i den Tg.rasH2-transgene musemodellen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon K-30
Natriumstivelseglykolat
Hydroksypropylcellulose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE/PVC-aluminiumblister eller perforerte endoseblister.

- Pakning med 14, 20, 56 eller 196 tabletter eller multipakninger med 168 tabletter (3 pakninger à 56 tabletter) i blister.
- Pakning med 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eller 196 × 1 tabletter eller multipakninger med 168 × 1 tabletter (3 pakninger à 56 × 1 tabletter) i perforerte endoseblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
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 tabletter
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 tabletter
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 tabletter
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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tabletter
20 × 1 tabletter
56 × 1 tabletter
196 × 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.
56 × 1 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/007 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.





OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tabletter
20 × 1 tabletter
56 × 1 tabletter
196 × 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18.	**SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.
56 × 1 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/017 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.





OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tablett
20 × 1 tablett
56 × 1 tablett
196 × 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18.	**SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.
56 × 1 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/027 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.





OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
20 tabletter
56 tabletter
196 tabletter
14 × 1 tabletter
20 × 1 tabletter
56 × 1 tabletter
196 × 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18.	**SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.
Multipakning: 168 × 1 (3 pakninger med 56 × 1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.
56 × 1 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2076/037 56 tabletter (multipakning)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tabletter (multipakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.





A. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Informasjon i dette pakningsvedlegget er for deg eller ditt barn – men i pakningsvedlegget står det bare "du".

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ruxolitinib Zentiva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ruxolitinib Zentiva
3. Hvordan du bruker Ruxolitinib Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ruxolitinib Zentiva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ruxolitinib Zentiva er og hva det brukes mot

Ruxolitinib Zentiva inneholder virkestoffet ruksolitinib.

Ruxolitinib Zentiva brukes til å behandle voksne pasienter med forstørret milt eller med symptomer relatert til myelofibrose, en sjelden type blodkreft.

Ruxolitinib Zentiva brukes også til å behandle voksne pasienter med polycytemia vera som ikke har effekt av eller ikke tåler hydroksyurea.

Ruxolitinib Zentiva brukes også til å behandle:
- barn som er 28 dager og eldre, og voksne med akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD).
- barn som er 6 måneder og eldre, og voksne med kronisk GvHD.

Det finnes to typer GvHD: en tidlig type, kalt akutt GvHD, som vanligvis kommer like etter transplantasjonen og kan påvirke hud, lever og mage-tarmkanalen. Den andre typen, kalt kronisk GvHD, kommer senere, vanligvis uker til måneder etter transplantasjonen. Nesten alle organer kan bli påvirket av kronisk GvHD.

Hvordan Ruxolitinib Zentiva virker
Forstørrelse av milten er et av kjennetegnene på myelofibrose. Myelofibrose er en beinmargssykdom der beinmargen er erstattet med arrvev. Den endrede beinmargen kan ikke lenger produsere nok normale blodceller og som et resultat av dette blir milten betydelig forstørret. Ved å hindre virkningen til enkelte enzymer (kalt Janus-kinaser) kan Ruxolitinib Zentiva redusere størrelsen på milten hos pasienter med myelofibrose og lindre symptomer som feber, svetting om natten, skjelettsmerter og vekttap hos pasienter med myelofibrose. Ruxolitinib Zentiva kan bidra til å redusere risikoen for alvorlige komplikasjoner i blod og kar.

Polycytemia vera er en beinmargssykdom der beinmargen produserer for mange røde blodceller.

Blodet blir tykkere på grunn av økt mengde røde blodceller. Ved å hindre virkningen til enkelte enzymer kalt Janus-kinaser (JAK1 og JAK2) kan Ruxolitinib Zentiva lindre symptomer, og redusere størrelsen på milten og antall røde blodceller som dannes hos pasienter med polycytemia vera. Dette kan redusere risikoen for alvorlige komplikasjoner i blod og kar.

Transplantat-mot-vert-sykdom er en komplikasjon som oppstår etter transplantasjon. Det oppstår når spesifikke celler (T-celler) fra donoren (som benmarg) ikke gjenkjenner vertscellene/-organene og angriper dem. Ved å selektivt blokkere enzymer kalt Janus-Assosierte Kinaser (JAK1 og JAK2) reduserer Ruxolitinib Zentiva tegn og symptomer på akutte og kroniske former for transplantat-mot-vert-sykdom. Dette fører til sykdomsforbedring og at de transplanterte cellene overlever.

Snakk med lege dersom du har noen spørsmål om hvordan Ruxolitinib Zentiva virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Ruxolitinib Zentiva

Følg alle instruksjoner du har fått av legen din nøye. De kan være annerledes enn den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke Ruxolitinib Zentiva
- dersom du er allergisk overfor ruksolitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller ammer (se avsnitt 2 «Graviditet, amming og prevensjonsmetoder»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ruxolitinib Zentiva dersom:
- du har en infeksjon. Det kan være nødvendig å behandle infeksjonen din før du begynner med Ruxolitinib Zentiva.
- du noen gang har hatt tuberkulose eller hvis du har vært i nær kontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å se om du har tuberkulose eller en annen infeksjon.
- du har eller noen gang har hatt hepatitt B
- du har problemer med nyrene eller dersom du har eller har hatt problemer med leveren siden legen din kan være nødt til å forskrive en annen dose av Ruxolitinib Zentiva.
- du har hatt kreft, spesielt hudkreft.
- du har eller har hatt hjertesykdommer.
- du er 65 år eller eldre. Pasienter i alderen 65 år og eldre kan ha økt risiko for hjertesykdommer, inkludert hjerteinfarkt og enkelte typer kreft.
- du røyker eller har røykt tidligere.

Snakk med lege eller apotek under behandling med Ruxolitinib Zentiva dersom:
- du opplever feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjoner.
- du opplever kronisk hoste med blodfarget slim, feber, nattesvetting og vekttap (dette kan være symptomer på tuberkulose).
- du opplever en av følgende symptomer eller dersom noen i din omgangskrets merker at du har noen av disse symptomene: forvirring eller problemer med å tenke, tap av balanse eller problemer med å gå, klossethet, problemer med å snakke, redusert styrke eller svakhet på den ene siden av kroppen, uklart og/eller tap av syn. Dette kan være tegn på en alvorlig infeksjon i hjernen og legen din kan foreslå flere tester og oppfølging.
- du utvikler smertefullt hudutslett med blemmer (dette er tegn på helvetesild).
- du får forandringer i huden. Dette kan kreve videre observasjon fordi visse typer hudkreft (ikke-melanom) har vært rapportert.
- du opplever plutselig kortpustethet eller pustevansker, brystsmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i benet eller armen, smerter eller ømhet i bena, rødhet eller misfarging i benet eller armen, da kan dette være tegn på blodpropp i venene.

Barn og ungdom
Dette legemidlet er ikke beregnet til bruk hos barn og ungdom som er under 18 år som har myelofibrose eller polycytemia vera siden det ikke er gjort studier i denne aldersgruppen.

Ruxolitinib Zentiva kan brukes til å behandle transplantat-mot-vert-sykdom hos pasienter fra de er 28 dager og eldre. Pasienter som ikke kan svelge tabletter hele, bør bruke en annen legemiddelform som er egnet for deres alder. Andre legemidler som inneholder ruksolitinib, kan være tilgjengelige som mikstur.

Andre legemidler og Ruxolitinib Zentiva
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Mens du tar Ruxolitinib Zentiva, bør du aldri begynne med et nytt legemiddel uten først å sjekke med legen som skrev ut Ruxolitinib Zentiva. Dette inkluderer reseptpliktige legemidler, reseptfrie legemidler og naturlegemidler eller alternativ medisin.

Det er spesielt viktig at du forteller om legemidler som inneholder virkestoffene som er nevnt nedenfor, siden det kan hende at legen din må endre Ruxolitinib Zentiva-dosen:
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner:
  - legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol flukonazol og vorikonazol).
  - antibiotika som brukes til å behandle enkelte typer bakterielle infeksjoner (som klaritromycin, telitromycin, ciprofloksacin eller erytromycin).
  - legemidler til behandling av virusinfeksjoner, inkludert hiv-infeksjon/aids (som amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir),
  - legemidler til behandling av hepatitt C (boceprevir, telaprevir).
- et legemiddel som brukes til å behandle depresjon (nefazodon).
- legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk og tetthet, tyngde eller smerte i brystet (kronisk angina pectoris) (mibefradil eller diltiazem).
- et legemiddel som brukes for å behandle halsbrann (cimetidin).
- et legemiddel som brukes til å behandle hjertesykdom (avasimib).
- legemidler som brukes til å forhindre kramper eller anfall (fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital og andre anti-epileptika).
- legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (TB) (rifabutin eller rifampicin).
- et planebasert legemiddel som brukes mot depresjon (johannesurt (prikkperikum, *Hypericum perforatum*)).

Kontakt lege hvis du er usikker.

Graviditet, amming og prevensjon

Graviditet
- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal ikke ta Ruxolitinib Zentiva under graviditet (se avsnitt 2 «Bruk ikke Ruxolitinib Zentiva»).

Amming
- Du skal ikke amme mens du bruker Ruxolitinib Zentiva (se avsnitt 2 «Bruk ikke Ruxolitinib Zentiva»). Spør legen din om råd.

Prevensjon
- Bruk av Ruxolitinib Zentiva er ikke anbefalt for kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Snakk med lege om bruk av passende prevensjon for å unngå å bli gravid under behandling med Ruxolitinib Zentiva.

Snakk med legen din dersom du bruker Ruxolitinib Zentiva og du blir gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du opplever svimmelhet etter å ha tatt Ruxolitinib Zentiva.

Ruxolitinib Zentiva inneholder laktose og natrium
Ruxolitinib Zentiva inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Ruxolitinib Zentiva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Før du starter behandling med Ruxolitinib Zentiva og under behandlingen, vil legen din ta blodprøver for å finne den beste dosen, for å se hvordan du reagerer på behandlingen og om Ruxolitinib Zentiva har en uønsket effekt. Legen din må kanskje justere dosen eller stoppe behandlingen. Legen din vil nøye sjekke om du har noen tegn eller symptomer på infeksjon før oppstart og under behandlingen med Ruxolitinib Zentiva.

Myelofibrose
- Voksne: Anbefalt startdose er 5 til 20 mg to ganger daglig. Den maksimale dosen er 25 mg to ganger daglig.

Polycytemia vera
- Voksne: Anbefalt dose er 10 mg to ganger daglig. Den maksimale dosen er 25 mg to ganger daglig.

Akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom
- Barn fra 6 år og opptil 12 år: anbefalt startdose er 5 mg to ganger daglig.
- Barn fra 12 år og eldre samt voksne: anbefalt startdose er 10 mg to ganger daglig.

Andre legemidler som inneholder ruksolitinib, kan være tilgjengelige som mikstur til barn under 6 år og til pasienter som har problemer med å svelge tabletten hel.

Du bør ta Ruxolitinib Zentiva på samme tid hver dag, med eller uten mat.

Legen din vil alltid fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter med Ruxolitinib Zentiva du skal ta.

Du bør fortsette å ta Ruxolitinib Zentiva så lenge legen din sier at du skal ta det.

Dersom du tar for mye av Ruxolitinib Zentiva
Dersom du ved et uhell tar mer Ruxolitinib Zentiva enn det legen din har foreskrevet, kontakt lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Ruxolitinib Zentiva
Dersom du glemmer å ta Ruxolitinib Zentiva, kan du ta neste dose til planlagt tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene av Ruxolitinib Zentiva er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne etter et par dager til et par uker med behandling.
Myelofibrose og polycytemia vera Enkelte bivirkninger kan være alvorlige

Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart før du tar neste planlagte dose hvis du opplever følgende alvorlige bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- symptomer på blødninger i mage eller tarm, slik som svart eller blodig avføring eller blodig oppkast
- uventede blåmerker og/eller blødninger, unormal tretthet, kortpustethet under trening eller ved hvile, unormalt blek hud eller hyppige infeksjoner (mulige tegn på blodsykdommer)
- smertefullt hudutslett med blemmer (mulige symptomer på helvetesild (*herpes zoster*))
- feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjoner
- lavt antall røde blodceller (*anemi/blodmangel*), lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*) eller lavt antall blodplater (*trombocytopeni*)
-

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- symptomer på blødninger i hjernen, slik som plutselig nedsatt bevissthet, vedvarende hodepine, nummenhet, prikking, svakhet eller lammelse

Andre bivirkninger

Andre mulige bivirkninger inkluderer de som er oppført nedenfor. Hvis du opplever disse bivirkningene, snakk med legen eller apoteket.
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- høyt nivå av kolesterol eller fett i blodet (*hypertriglyseridemi*)
- unormale resultater på leverfunksjonstester
- svimmelhet
- hodepine
- urinveisinfeksjoner
- vektøkning
- feber, hoste, tung eller smertefull pust, pipende pust, brystsmerter ved pusting (mulige symptomer på lungebetennelse)
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*), som også kan gi svimmelhet og hodepine
- forstoppelse
- høyt nivå av lipase i blodet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- redusert antall av alle tre blodcelletyper - røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (*pancytopeni*)
- mye luft i magen (*flatulens*)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- tuberkulose
- tilbakevendende hepatitt B-infeksjon (som kan gi gulfarging av hud og øyne, mørk brunfarget urin, magesmerte på høyre side, feber og kvalme eller oppkast)

Transplantat-mot-vert-sykdom («graft versus host disease», GvHD)

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige

Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart før du tar neste planlagte dose hvis du opplever følgende alvorlige bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- tegn på infeksjoner med feber:
  - muskelsmerte, rødhet i huden, og/eller vansker med å puste (*cytomegalovirusinfeksjon)*
  - smerte ved urinering (urinveisinfeksjon)
  - rask puls, forvirring og kortpustethet (sepsis, som er en reaksjon på en infeksjon som fører til utbredt betennelse)
- hyppige infeksjoner, feber, frysninger, sår hals eller sår i munnen
- spontane blødninger eller blåmerker - mulige symptomer på trombocytopeni, som forårsakes av for lavt antall blodplater

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- hodepine
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*)
- unormale resultat på blodprøver, inkludert:
  - høyt nivå av lipase og/eller amylase
  - høyt kolesterolnivå
  - unormal leverfunksjon
  - økt nivå av et muskelenzym (økt kreatinfosfokinase i blodet)
  - økt nivå av kreatinin, et enzym som kan indikere at nyrene dine ikke fungerer som de skal
  - lave tall for alle tre typer av blodceller - røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (*pancytopeni*)
- kvalme
- tretthet, fatigue, blek hud - mulige symptomer på anemi som er forårsaket av lavt nivå av røde blodlegemer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- feber, muskelsmerte, smerte eller problemer med vannlating, tåkesyn, hoste, forkjølelse eller vansker med å puste - mulige symptomer på en infeksjon med BK-virus
- vektøkning
- forstoppelse

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ruxolitinib Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisteret etter ”EXP”.

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ruxolitinib Zentiva

Virkestoffet er ruksolitinib.
- Hver 5 mg Ruxolitinib Zentiva tablett inneholder 5 mg ruksolitinib.
- Hver 10 mg Ruxolitinib Zentiva tablett inneholder 10 mg ruksolitinib.
- Hver 15 mg Ruxolitinib Zentiva tablett inneholder 15 mg ruksolitinib.
- Hver 20 mg Ruxolitinib Zentiva tablett inneholder 20 mg ruksolitinib.

Andre innholdsstoffer er: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, povidon K-30, natriumstivelsesglykolat, hydroksypropylcellulose, silika kolloidal vannfri, magnesiumstearat.

Hvordan Ruxolitinib Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter er hvite til off-white, runde tabletter med '5' preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en diameter på ca. 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter er hvite til off-white, runde tabletter med '10 preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en diameter på ca. 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter er hvite til off-white, avlange tabletter med '15' preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en bredde på ca. 7 mm og en lengde på ca. 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter er hvite til off-white, avlange tabletter med '20' preget på den ene siden og uten merking på den andre siden, med en bredde på ca. 7,4 mm og en lengde på ca. 16,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva tabletter leveres i PVC/PCTFE/PVC-aluminiumblister eller perforerte endoseblister.
- Pakning med 14, 20, 56 eller 196 tabletter eller multipakning bestående av 3 esker, som hver inneholder 56 tabletter i blister.
- Pakning med 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eller 196 × 1 tabletter eller multipakning med 168 × 1 tabletter (3 pakninger à 56 × 1 tabletter) i perforerte endoseblister.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Bulgaria@zentiva.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): https://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.