ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 5 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 67,87 mg de lactose (como monohidrato).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
Cada comprimido contém 10 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 135,74 mg de lactose (como monohidrato).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
Cada comprimido contém 15 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 203,62 mg de lactose (como monohidrato).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos
Cada comprimido contém 20 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 271,49 mg de lactose (como monohidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
Comprimidos redondos de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com “5” numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 7,5 mm de diâmetro.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
Comprimidos redondos, de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com “10” numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 9,3 mm de diâmetro.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
Comprimidos oblongos, de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com “15” numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 7 mm de largura e 15,2 mm de comprimento.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos
Comprimidos oblongos, de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com “20” numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 7,4 mm de largura e 16,5 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mielofibrose (MF)

Ruxolitinib Zentiva é indicado no tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com mielofibrose primária (também conhecida como mielofibrose idiopática crónica), mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.

Policitemia vera (PV)

Ruxolitinib Zentiva é indicado no tratamento de doentes adultos com policitemia vera, que são resistentes ou intolerantes a hidroxiureia.

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

DECH aguda
Ruxolitinib Zentiva é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 28 dias com doença do enxerto contra o hospedeiro aguda que tenham resposta inadequada a corticosteroides ou outras terapêuticas sistémicas (ver secção 5.1).

DECH crónica
Ruxolitinib Zentiva é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses com doença do enxerto contra o hospedeiro crónica que tenham resposta inadequada a corticosteroides ou outras terapêuticas sistémicas (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ruxolitinib Zentiva só deve ser iniciado por um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos.

Antes de iniciar o tratamento com Ruxolitinib Zentiva deve ser efetuado um hemograma completo, incluindo contagem diferencial dos leucócitos.

A monitorização do hemograma completo, incluindo contagem diferencial dos leucócitos, deve ocorrer em intervalos de 2 a 4 semanas até as doses de Ruxolitinib Zentiva estarem estabilizadas e posteriormente conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Posologia

Dose inicial
Mielofibrose (MF)
A dose inicial recomendada de Ruxolitinib Zentiva em MF é baseada na contagem de plaquetas (ver Tabela 1):

Tabela 1 Doses iniciais em mielofibrose

Contagem de plaquetas	**Dose inicial**
Superior a 200 000/mm^3	20 mg duas vezes por dia
100 000 a 200 000/mm^3	15 mg duas vezes por dia
75 000 até menos de 100 000/mm^3	10 mg duas vezes por dia
50 000 até menos de 75 000/mm^3	5 mg duas vezes por dia

Policitemia vera (PV)
A dose inicial recomendada de Ruxolitinib Zentiva na PV é 10 mg duas vezes por dia.

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)
A dose inicial recomendada de Ruxolitinib Zentiva na DECH aguda e crónica é baseada na idade (ver Tabelas 2 e 3):

Tabela 2 Doses iniciais na doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

Grupo etário	**Dose inicial**
Idade igual ou superior a 12 anos	10 mg duas vezes por dia
6 anos até menos de 12 anos de idade	5 mg duas vezes por dia
28 dias até menos de 6 anos de idade	8 mg/m^2 duas vezes por dia

Tabela 3 Doses iniciais na doença do enxerto contra o hospedeiro crónica

Grupo etário	**Dose inicial**
Idade igual ou superior a 12 anos	10 mg duas vezes por dia
6 anos até menos de 12 anos de idade	5 mg duas vezes por dia
6 meses até menos de 6 anos de idade	8 mg/m^2 duas vezes por dia

Estas doses iniciais na DECH podem ser administradas em doentes que consigam engolir comprimidos inteiros.

Os comprimidos de Ruxolitinib Zentiva não são adequados para doentes que não consigam engolir comprimidos inteiros, nem para crianças com menos de 6 anos de idade. Poderão estar disponíveis outras formulações sob diferentes nomes comerciais para doentes que não consigam engolir comprimidos inteiros. Consulte as informações do medicamento relativas à respetiva formulação para obter instruções sobre a dose inicial.

Ruxolitinib Zentiva pode ser adicionado a corticosteroides e/ou inibidores de calcineurina (ICN).

Alterações da dose
As doses podem ser ajustadas com base na eficácia e segurança.

Mielofibrose e policitemia vera
Se a eficácia for considerada insuficiente e o hemograma permitir, as doses podem ser aumentadas até um máximo de 5 mg duas vezes por dia, até à dose máxima de 25 mg duas vezes por dia.

A dose inicial não deve ser aumentada durante as primeiras quatro semanas de tratamento e, posteriormente, não mais frequentemente do que em intervalos de 2 semanas.

O tratamento deve ser suspenso para contagens de plaquetas inferiores a 50 000/mm^3 ou contagens absolutas de neutrófilos inferiores a 500/mm^3. Na PV, o tratamento deve também ser interrompido quando a hemoglobina for inferior a 8 g/dl. Após recuperação do hemograma para níveis acima destes valores, o tratamento pode ser reiniciado com 5 mg duas vezes por dia, e aumentado gradualmente com base na monitorização cuidadosa do hemograma completo, incluindo contagem diferencial dos leucócitos.

Devem ser consideradas reduções da dose se a contagem das plaquetas descer durante o tratamento conforme descrito na Tabela 4, com o objetivo de evitar interrupções de dose por trombocitopenia.

Tabela 4 Recomendação de dose em doentes com MF com trombocitopenia

	Dose no momento do declínio de plaquetas				
	25 mg duas vezes por dia	20 mg duas vezes por dia	15 mg duas vezes por dia	10 mg duas vezes por dia	5 mg duas vezes por dia
Contagem de plaquetas	**Nova dose**				
100 000 a < 125 000/mm^3	20 mg duas vezes por dia	15 mg duas vezes por dia	Não alterar	Não alterar	Não alterar
75 000 a < 100 000/mm^3	10 mg duas vezes por dia	10 mg duas vezes por dia	10 mg duas vezes por dia	Não alterar	Não alterar
50 000 a < 75 000/mm^3	5 mg duas vezes por dia	5 mg duas vezes por dia	5 mg duas vezes por dia	5 mg duas vezes por dia	Não alterar
Inferior a 50 000/mm^3	Interromper	Interromper	Interromper	Interromper	Interromper

Na PV, devem também ser consideradas reduções de dose se a hemoglobina decrescer abaixo de 12 g/dl e é recomendável se descer abaixo de 10 g/dl.

Doença do enxerto contra o hospedeiro
Podem ser necessárias reduções de dose ou interrupções temporárias do tratamento em doentes com DECH com trombocitopenia, neutropenia ou bilirrubina total elevada após terapêutica padrão de suporte, incluindo fatores de crescimento, terapêuticas anti-infeciosas e transfusões. Recomenda-se redução de um nível de dose (10 mg duas vezes por dia para 5 mg duas vezes por dia ou 5 mg duas vezes por dia para 5 mg uma vez por dia). Em doentes incapazes de tolerar Ruxolitinib Zentiva na dose de 5 mg uma vez por dia, o tratamento deve ser interrompido. Recomendações detalhadas de dose estão indicadas na Tabela 5.

Tabela 5 Recomendação de dose durante a terapêutica com ruxolitinib em doentes com DECH com trombocitopenia, neutropenia ou bilirrubina total elevada

Parâmetro laboratorial	Recomendação de dose
Contagem de plaquetas $< 20\,000/mm^3$	Reduzir um nível de dose de Ruxolitinib Zentiva. Se num prazo de sete dias a contagem de plaquetas for $\geq 20\,000/mm^3$, a dose pode ser aumentada para a dose inicial, caso contrário manter a dose reduzida.
Contagem de plaquetas $< 15\,000/mm^3$	Suspender Ruxolitinib Zentiva até a contagem de plaquetas ser $\geq 20\,000/mm^3$, depois reiniciar reduzindo um nível de dose.
Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 500/mm^3$ a $< 750/mm^3$	Reduzir um nível de dose de Ruxolitinib Zentiva. Reiniciar com o nível de dose inicial se a CAN for $> 1000/mm^3$.
Contagem absoluta de neutrófilos $< 500/mm^3$	Suspender Ruxolitinib Zentiva até a CAN ser $> 500/mm^3$, depois reiniciar reduzindo um nível de dose. Se a CAN for $> 1000/mm^3$, pode ser reiniciada com o nível de dose inicial.
Elevação de bilirrubina total não provocada por DECH (ausência de DECH no fígado)	> 3,0 a 5,0 × limite superior do normal (ULN-*upper limit of normal*): Manter Ruxolitinib Zentiva com um nível de dose mais baixo até ≤ 3,0 × ULN.
	> 5,0 a 10,0 × ULN: Suspender Ruxolitinib Zentiva até 14 dias até a bilirrubina total ser ≤ 3,0 × ULN. Se a bilirrubina total for ≤ 3,0 × ULN a administração pode ser retomada na dose atual. Se não for ≤ 3,0 × ULN após 14 dias, reiniciar com um nível de dose mais baixo.
	> 10,0 × ULN: Suspender Ruxolitinib Zentiva até a bilirrubina total ser ≤ 3,0 × ULN, depois reiniciar reduzindo um nível de dose.
Elevação de bilirrubina total provocada por DECH (DECH no fígado)	> 3,0 × ULN: Manter Ruxolitinib Zentiva com um nível de dose mais baixo até a bilirrubina total ser ≤ 3,0 × ULN.

Ajuste de dose com inibidores potentes da CYP3A4 concomitantes ou inibidores duplos das CYP2C9/3A4
Quando ruxolitinib é administrado com inibidores potentes da CYP3A4 ou inibidores duplos das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (p.ex. fluconazol) a dose unitária de ruxolitinib deve ser reduzida em aproximadamente 50%, administrada duas vezes por dia (ver secções 4.4 e 4.5). O uso concomitante de ruxolitinib com fluconazol em doses diárias superiores a 200 mg deve ser evitado.

Populações especiais

Compromisso renal
Não é necessário ajuste específico de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml/min) a dose inicial recomendada baseada na contagem de plaquetas para doentes com MF, PV e DECH deve ser reduzida em aproximadamente 50% e administrada duas vezes por dia. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente no que respeita a segurança e eficácia durante o tratamento com ruxolitinib (ver secção 4.4).

Os dados disponíveis necessários à determinação das melhores opções posológicas para doentes com doença renal em fase terminal (DRFT) em hemodiálise são limitados. As simulações farmacocinéticas/farmacodinâmicas baseadas nos dados disponíveis nesta população sugerem que a dose inicial para doentes com MF, com DRFT em hemodiálise é uma dose única de 15 a 20 mg ou duas doses de 10 mg tomadas com 12 horas de intervalo, a ser administrada após hemodiálise e apenas no dia da hemodiálise. Uma dose única de 15 mg é recomendada para doentes com MF com contagem de plaquetas entre $100\,000/mm^3$ e $200\,000/mm^3$. Recomenda-se uma dose única de 20 mg ou duas doses de 10 mg tomadas com 12 horas de intervalo para doentes com MF com contagem de plaquetas

> 200 000/mm^3. As doses seguintes (administração única ou duas doses de 10 mg tomadas com 12 horas de intervalo) devem ser administradas apenas nos dias da hemodiálise após cada sessão de diálise.

A dose inicial recomendada para doentes com PV com DRFT em hemodiálise é uma dose única de 10 mg ou duas doses de 5 mg administradas com 12 horas de intervalo, após a diálise e apenas no dia da hemodiálise. Estas recomendações de dose são baseadas em simulações e quaisquer alterações da dose em DRFT devem ser seguidas de uma monitorização cuidadosa da segurança e da eficácia para doentes individualmente. Não existem dados disponíveis sobre doses para doentes em diálise peritonial ou hemofiltração veno-venosa contínua (ver secção 5.2).

Não existem dados sobre doentes com DECH com DRFT.

Compromisso hepático
Em doentes com MF com alguma compromisso hepático a dose inicial recomendada baseada na contagem das plaquetas deve ser reduzida em aproximadamente 50% para administração duas vezes por dia. As doses seguintes devem ser ajustadas com base na monitorização cuidadosa da segurança e eficácia. A dose inicial recomendada é de 5 mg duas vezes por dia para doentes com PV. A dose de ruxolitinib pode ser ajustada para reduzir o risco de citopenia (ver secção 4.4).

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave não relacionado com DECH, a dose inicial de ruxolitinib deve ser reduzida em 50% (ver secção 5.2).

Em doentes com DECH com envolvimento hepático e um aumento da bilirrubina total para > 3 × ULN, o hemograma deve ser monitorizado mais frequentemente para avaliação de toxicidade e é recomendada a redução de um nível de dose.

Doentes idosos (≥ 65 anos)
Não são recomendados ajustes posológicos adicionais em doentes idosos.

População pediátrica
A segurança e eficácia de ruxolitinib em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade com MF e PV não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Interrupção do tratamento
O tratamento de MF e PV deve ser mantido enquanto a avaliação da relação benefício-risco se mantiver positiva. Contudo, o tratamento deve ser interrompido após 6 meses do início do tratamento, na ausência de redução do tamanho do baço ou melhoria dos sintomas.

Recomenda-se que, em doentes que tenham demonstrado algum grau de melhoria clínica, a terapêutica com ruxolitinib seja interrompida se se observar um aumento no comprimento do baço de 40% face ao tamanho inicial (aproximadamente equivalente a um aumento de 25% no volume do baço) e já não houver uma melhoria tangível nos sintomas relacionados com a doença.

Na DECH, pode considerar-se uma redução gradual de Ruxolitinib Zentiva em doentes que responderam e após terem descontinuado corticosteroides. Recomenda-se uma redução de 50% da dose de Ruxolitinib Zentiva de dois em dois meses. Se reaparecerem sinais ou sintomas de DECH durante ou após a redução de Ruxolitinib Zentiva, deve considerar-se voltar a incrementar o tratamento.

<u>Modo de administração</u>

Ruxolitinib Zentiva é administrado por via oral, com ou sem alimentos.

Se omitir uma dose, o doente não deve tomar uma dose adicional, mas deve tomar a dose seguinte como habitualmente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Gravidez e amamentação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielosupressão

O tratamento com ruxolitinib pode provocar reações adversas medicamentosas hematológicas, incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia. Antes de iniciar o tratamento com Ruxolitinib Zentiva tem de ser realizado um hemograma completo incluindo contagem diferencial de leucócitos. O tratamento deve ser interrompido em doentes com MF com contagem de plaquetas inferior a 50 000/mm^3 ou contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500/mm^3 (ver secção 4.2).

Tem-se observado que doentes com MF com contagens baixas de plaquetas (< 200 000/mm^3) aquando do início do tratamento têm maior probabilidade de desenvolver trombocitopenia durante o tratamento.

A trombocitopenia é geralmente reversível e normalmente resolvida com a redução da dose ou com a suspensão temporária de ruxolitinib (ver secções 4.2 e 4.8). Contudo, podem ser necessárias transfusões de plaquetas se clinicamente indicado.

Doentes que desenvolvem anemia podem necessitar de transfusões de sangue. Pode também ser necessário considerar modificações ou interrupção de dose em doentes que desenvolvam anemia.

Doentes com um nível de hemoglobina inferior a 10,0 g/dl no início do tratamento têm um maior risco de desenvolver um nível de hemoglobina inferior a 8,0 g/dl durante o tratamento comparativamente com doentes com um nível de hemoglobina inicial mais alto (79,3% *versus* 30,1%). Recomenda-se monitorização mais frequente dos parâmetros hematológicos e dos sinais e sintomas clínicos de reações adversas medicamentosas relacionadas com ruxolitinib em doentes com hemoglobina inicial inferior a 10,0 g/dl.

A neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500) foi geralmente reversível e resolvida através da suspensão temporária de ruxolitinib (ver secções 4.2 e 4.8).

Quando clínicamente indicado deve proceder-se à monitorização do hemograma completo e ao ajuste posológico respetivo necessário (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções

Ocorreram infeções bacterianas graves, micobacterianas, fúngicas e virais e outras infeções oportunistas em doentes tratados com ruxolitinib. Os doentes devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolvimento de infeções graves. Os médicos devem observar cuidadosamente os doentes a receber Ruxolitinib Zentiva no sentido de identificar sinais e sintomas de infeções e iniciar de imediato tratamento adequado. O tratamento com Ruxolitinib Zentiva não deve ser iniciado enquanto infeções graves ativas não tiverem sido controladas.

Foi notificada tuberculose em doentes a receber ruxolitinib. Antes do início do tratamento, os doentes devem ser avaliados para tuberculose ativa e inativa (“latente”), de acordo com as recomendações locais. Isto pode incluir história clínica, possível contacto anterior com tuberculose e/ou testes de diagnóstico apropriados, tais como raio-X de torax, teste tuberculínico e/ou doseamento da libertação de interferão gama, conforme aplicável. Os prescritores devem ser relembrados do risco de falsos negativos nos resultados dos testes tuberculínicos, especialmente em doentes que estejam gravemente doentes ou imunocomprometidos.

Têm sido notificados aumentos da carga viral de Hepatite B (título VHB-DNA), com e sem elevações associadas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, em doentes com infecções crónicas por VHB a tomar ruxolitinib. Recomenda-se o rastreio de VHB antes de iniciar o tratamento com Ruxolitinib Zentiva. Os doentes com infecção crónica por VHB devem ser tratados e monitorizados de acordo com diretrizes clínicas.

Herpes zoster

Os médicos devem instruir os doentes sobre os sinais e sintomas iniciais de *herpes zoster*, advertindo que devem solicitar tratamento o mais rapidamente possível.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foi notificada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante o tratamento com ruxolitinib. Os médicos devem estar particularmente atentos a sintomas sugestivos de LMP que os doentes possam não perceber (p.ex., sintomas ou sinais cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem ser monitorizados para identificação de aparecimento ou agravamento destes sintomas, e caso esses sintomas/sinais ocorram, deve considerar-se o encaminhamento para um neurologista e medidas de diagnóstico apropriadas para LMP. Se houver suspeita de LMP, a administração deve ser suspensa até a LMP ter sido excluída.

Anomalias/aumento dos lipidos

O tratamento com ruxolitinib tem sido associado a aumento dos parâmetros dos lipídos incluindo colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicéridos. Recomenda-se monitorização e tratamento da dislipidemia de acordo com as diretrizes clínicas.

Acontecimentos adversos cardíacos major (MACE – *major adverse cardiac events*)

Num grande estudo aleatorizado e controlado com tofacitinib como ativo (outro inibidor JAK) em doentes com artrite reumatoide com 50 anos de idade e mais, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, observou-se uma taxa mais elevada de MACE, definida como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (IM) não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, com tofacitinib comparativamente com inibidores do fator de necrose tumoral (FNT).

Foram notificados MACE em doentes a receber ruxolitinib. Antes de iniciar ou continuar o tratamento com Ruxolitinib Zentiva, devem ser considerados os benefícios e os riscos para cada doente individualmente, particularmente em doentes com 65 anos de idade ou mais, doentes fumadores ou que já fumaram durante muito tempo e doentes com antecedentes de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco.

Trombose

Num grande estudo aleatorizado e controlado com tofacitinib como ativo (outro inibidor JAK) em doentes com artrite reumatoide com 50 anos de idade e mais, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, observou-se um aumento da taxa de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) dependente da dose, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) com tofacitinib comparativamente com inibidores do FNT.

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) e embolia pulmonar (EP) em doentes a receber ruxolitinib. Em doentes com MF e PV tratados com ruxolitinib em estudos clínicos, as taxas de acontecimentos tromboembólicos foram similares em ruxolitinib e em doentes tratados no grupo de controlo.

Antes de iniciar ou continuar o tratamento com Ruxolitinib Zentiva, devem ser considerados os benefícios e os riscos para cada doente individualmente, particularmente em doentes com fatores de

risco cardiovascular (ver também secção 4.4 “Acontecimentos adversos cardíacos major (MACE – *major adverse cardiac events*)”).

Doentes com sintomas de trombose devem ser imediatamente avaliados e tratados adequadamente.

Segunda neoplasia primária

Num grande estudo aleatorizado e controlado com tofacitinib como ativo (outro inibidor JAK) em doentes com artrite reumatoide com 50 anos de idade e mais, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, observou-se uma taxa mais elevada de neoplasias, particularmente cancro do pulmão, linfoma e cancro da pele não melanoma (CPNM) com tofacitinib comparativamente com inibidores do FNT.

Foi notificado linfoma e outras neoplasias em doentes a receber inibidores JAK, incluindo ruxolitinib.

Foram notificados cancros da pele não melanoma (CPNM), incluindo carcinoma basocelular, espinocelular e de células de Merkel, em doentes tratados com ruxolitinib. A maioria dos doentes com MF e PV tinham antecedentes de tratamento prolongado com hidroxiureia e CPNM anterior ou lesões da pele pré-malignas. Recomenda-se exame periódico da pele em doentes com risco aumentado de cancro de pele.

Populações especiais

Compromisso renal
A dose inicial de Ruxolitinib Zentiva deve ser reduzida em doentes com compromisso renal grave. Nos doentes com doença renal em fase terminal em hemodiálise a dose inicial deve ser baseada na contagem das plaquetas para doentes com MF, enquanto que para doentes com PV a dose inicial recomendada é uma dose única de 10 mg (ver secção 4.2). As doses seguintes (dose única de 20 mg ou duas doses de 10 mg tomadas com 12 horas de intervalo em doentes com MF; dose única de 10 mg ou duas doses de 5 mg administradas com 12 horas de intervalo em doentes com PV) devem ser administradas apenas em dias de hemodiálise após cada sessão de diálise. Alterações posológicas adicionais devem ocorrer com monitorização cuidadosa da segurança e eficácia. Em doentes com DECH com insuficiência renal grave, a dose inicial de Ruxolitinib Zentiva deve ser reduzida em aproximadamente 50% (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático
A dose inicial de Ruxolitinib Zentiva deve ser reduzida em aproximadamente 50% em doentes com MF e PV com compromisso hepático. Alterações posológicas adicionais devem ser baseadas na segurança e eficácia do medicamento. Em doentes com compromisso hepático não relacionado com DECH, a dose inicial de Ruxolitinib Zentiva deve ser reduzida em aproximadamente 50% (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes diagnosticados com compromisso hepático durante o tratamento com ruxolitinib devem realizar hemograma total, incluindo contagem diferencial de leucócitos, pelo menos em intervalos de uma a duas semanas durante as primeiras 6 semanas após início do tratamento com ruxolitinib e posteriormente conforme for clinicamente indicado, desde que a função hepática e o hemograma tenham estabilizado.

Interações

Se Ruxolitinib Zentiva for coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 ou inibidores duplos das enzimas CYP3A4 e CYP2C9 (p. ex. fluconazol), a dose unitária de Ruxolitinib Zentiva deve ser reduzida em aproximadamente 50%, para administração duas vezes por dia (ver secções 4.2 e 4.5).

Recomenda-se uma monitorização mais frequente (p. ex. duas vezes por semana) dos parâmetros hematológicos e dos sinais clínicos e sintomas de reações adversas medicamentosas relacionadas com

ruxolitinib durante o tratamento com inibidores potentes da CYP3A4 ou inibidores duplos das enzimas CYP2C9 e CYP3A4.

A utilização concomitante de terapêuticas citoredutoras com ruxolitinib foi associada a citopenias controláveis (ver secção 4.2 para modificações de dose durante citopenias).

Efeitos de interrupção

Após interrupção ou suspensão de Ruxolitinib Zentiva, os sintomas de MF podem reaparecer durante um período de aproximadamente uma semana. Registaram-se casos de doentes que descontinuaram ruxolitinib que tiveram acontecimentos adversos graves, particularmente em presença de doença intercorrente aguda. Não foi estabelecido se a suspensão abrupta de ruxolitinib contribuiu para estes acontecimentos. Exceto no caso da necessidade de suspensão abrupta, pode considerar-se a redução gradual da dose de Ruxolitinib Zentiva, apesar do benefício da redução não se encontrar comprovado.

Excipientes com efeito conhecido

Ruxolitinib Zentiva contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Ruxolitinib é eliminado através de metabolismo catalisado por CYP3A4 e CYP2C9. Assim, os medicamentos que inibem estas enzimas podem dar origem a um aumento da exposição a ruxolitinib.

Interações resultantes em redução da dose de ruxolitinib

Inibidores da CYP3A4
Inibidores potentes da CYP3A4 (tais como, mas não limitados a, boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol)
Em indivíduos saudáveis a administração concomitante de ruxolitinib (dose única 10 mg) com um inibidor potente da CYP3A4, cetoconazol, resultou em C_{max} e AUC de ruxolitinib mais elevadas em 33% e 91%, respetivamente, do que de ruxolitinib isoladamente. A semivida foi prolongada de 3,7 para 6,0 horas com administração concomitante de cetoconazol.

Quando ruxolitinib é administrado com inibidores potentes da CYP3A4 a dose unitária de ruxolitinib deve ser reduzida em aproximadamente 50%, para administração duas vezes por dia.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (p. ex. duas vezes por semana) para identificação de citopenias e a dose ajustada com base na segurança e eficácia (ver secção 4.2).

Inibidores duplos da CYP2C9 e CYP3A4
Em indivíduos saudáveis a co-administração de ruxolitinib (dose única de 10 mg) com um inibidor dual CYP2C9 e CYP3A4, fluconazol, resultou numa C_{max} e AUC que foram superiores em 47% e 232%, respetivamente, do que com ruxolitinib isolado.

Pode ser considerada uma redução de 50% da dose quando são utilizados medicamentos que são inibidores duplos das enzimas CYP3A4 e CYP2C9 (p.ex. fluconazol). Evitar o uso concomitante de ruxolitinib com fluconazol em doses diárias superiores a 200 mg.

Indutores das enzimas

Indutores da CYP3A4 (tais como, mas não limitados a, avasimiba, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina (rifampicina), hipericão (Hypericum perforatum))
Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose ajustada com base na segurança e na eficácia (ver secção 4.2).

Em indivíduos saudáveis a quem foi administrado ruxolitinib (dose única 50 mg) depois do indutor potente da CYP3A4 rifampicina (dose diária de 600 mg durante 10 dias), a AUC de ruxolitinib foi 70% mais baixa, face à administração de ruxolitinib isoladamente. A exposição de metabolitos ativos de ruxolitinib foi inalterada. Em geral, a atividade farmacodinamica de ruxolitinib foi semelhante, sugerindo que a indução da CYP3A4 resultou num efeito farmacodinâmico mínimo. Contudo, isto pode estar relacionado com a dose alta de ruxolitinib que resultou num efeito farmacodinamico próximo E_{max}. É possível que no doente, seja necessário um aumento da dose de ruxolitinib quando o tratamento é iniciado com um indutor potente das enzimas.

Outras interações a considerar que afetam ruxolitinib

Inibidores fracos a moderados da CYP3A4 (tais como, mas não limitados a, ciprofloxacina, eritromicina, ampreanevir, atazanavir, diltiazem, cimetidina)
Em indivíduos saudáveis a administração concomitante de ruxolitinib (dose única 10 mg) com eritromicina 500 mg duas vezes por dia, durante quatro dias, resultou em C_{max} e AUC de ruxolitinib superiores em 8% e 27%, respetivamente, face a ruxolitinib isoladamente.

Não se recomenda ajuste posológico quando ruxolitinib é coadministrado com inibidores fracos a moderados da CYP3A4 (p. ex. eritromicina). Contudo, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para identificação de citopenias aquando do início da terapêutica com um inibidor moderado da CYP3A4.

Efeitos de ruxolitinib sobre outros medicamentos

Substâncias transportadas pela glicoproteína-p ou outros transportadores
Ruxolitinib pode inibir a glicoproteína-p e a proteína *BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)* no intestino. Isto pode resultar num aumento da exposição sistémica de substratos destes transportadores, tais como dabigatrano etexilato, ciclosporina, rosuvastatina e potencialmente digoxina. Recomenda-se monitorização terapêutica do fármaco (*Therapeutic drug monitoring – TDM*) ou monitorização clínica da substância afetada.

É possível que a potencial inibição da gp-p e da BCRP no intestino possa ser minimizada se o intervalo de tempo entre administrações for o mais longo possível.

Um estudo em indivíduos saudáveis indicou que ruxolitinib não inibiu o metabolismo do substrato CYP3A4 midazolam, administrado via oral. Assim, não é de esperar nenhum aumento na exposição de substratos CYP3A4 quando associados a ruxolitinib. Outro estudo em indivíduos saudáveis indicou que ruxolitinib não afeta a farmacocinética de um contracetivo oral contendo etinilestradiol e levonorgestrel. Assim, não é de esperar que a eficácia contracetiva desta associação seja comprometida pela administração concomitante de ruxolitinib.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de ruxolitinib em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram que ruxolitinib é embriotóxico e fetotóxico. Não se observou teratogenecidade em ratos ou coelhos. Contudo, as margens de exposição comparativamente com a dose clínica mais elevada foram baixas e os resultados têm portanto relevância limitada para os seres

humanos (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Como medida de precaução, a utilização de ruxolitinib durante a gravidez é contraindicada (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Ruxolitinib Zentiva. Caso se desenvolva uma gravidez durante o tratamento com Ruxolitinib Zentiva, deve ser efetuada a avaliação de risco/benefício numa base individual com aconselhamento cuidadoso relativamente aos potenciais riscos para o feto (ver secção 5.3).

Amamentação

Ruxolitinib Zentiva não pode ser utilizado durante a amamentação (ver secção 4.3) e a amamentação deve portanto ser interrompida no início do tratamento. Desconhece-se se ruxolitinib e/ou seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído algum risco para os lactentes amamentados. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de ruxolitinib e dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de ruxolitinib na fertilidade. Os estudos em animais não revelaram efeito sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ruxolitinib não tem efeitos sedativos ou são negligenciáveis. Contudo, doentes que sintam tonturas após a ingestão de Ruxolitinib Zentiva devem evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Mielofibrose
As reações adversas mais frequentemente comunicadas foram trombocitopenia e anemia.

Reações medicamentosas hematológicas adversas (qualquer grau *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]) incluíram anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) e neutropenia (20,8%).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia são efeitos relacionados com a dose.

As três reações medicamentosas adversas não hematológicas mais frequentes foram hematoma (33,3%), outras hemorragias (incluindo epistaxe, hemorragia pós-intervencional e hematúria) (24,3%) e tonturas (21,9%).

As três alterações laboratoriais não hematológicas mais frequentes identificadas como reações adversas foram alanina aminotransferase aumentada (40,7%), aspartato aminotransferase aumentada (31,5%) e hipertrigliceridemia (25,2%). Nos estudos clínicos de fase 3 em MF, não se observou hipertrigliceridemia ou aspartato aminotransferase aumentada de grau 3 ou 4 CTCAE nem alanina aminotransferase aumentada ou hipercolesterolemia de grau 4 CTCAE.

Observou-se descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos, independentemente da causalidade, em 30,0% dos doentes.

Policitemia vera
As reações adversas mais frequentemente notificadas foram anemia e alanina aminotransferase aumentada.

As reações adversas hematológicas (qualquer grau CTCAE) incluíram anemia (61,8%), trombocitopenia (25,0%) e neutropenia (5,3%). Foram notificadas anemia e trombocitopenia de grau 3 ou 4 CTCAE em 2,9% e 2,6% dos doentes, respetivamente.

As três reações adversas não hematológicas mais frequentes foram aumento de peso (20,3%), tonturas (19,4%) e cefaleia (17,9%).

As três alterações laboratoriais não hematológicas mais frequentes (qualquer grau CTCAE) identificadas como reações adversas foram alanina aminotransferase aumentada (45,3%), aspartato aminotransferase aumentada (42,6%) e hipercolesterolemia (34,7%). Não se observou alanina aminotransferase aumentada ou hipercolesterolemia de grau 4 CTCAE e observou-se um caso de aspartato aminotransferase aumentada de grau 4 CTCAE.

Observou-se descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos, independentemente da causalidade, em 19,4% dos doentes.

DECH aguda
As reações adversas mais frequentemente notificadas no REACH2 (doentes adultos e adolescentes) foram trombocitopenia, anemia, neutropenia, alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada. As reações adversas mais frequentemente notificadas na *pool* de doentes pediátricos (adolescentes do REACH2 e doentes pediátricos do REACH4) foram anemia, neutropenia, alanina aminotransferase aumentada, hipercolesterolemia e trombocitopenia.

As alterações laboratoriais hematológicas identificadas no REACH2 (doentes adultos e adolescentes) e na *pool* de doentes pediátricos (REACH2 e REACH4) como sendo reações adversas incluíram trombocitopenia (85,2% e 55,1%), anemia (75,0% e 70,8%) e neutropenia (65,1% e 70,0%), respetivamente. Foi notificada anemia de grau 3 em 47,7% dos doentes no REACH2 e em 45,8% dos doentes da *pool* pediátrica. Foi notificada trombocitopenia de grau 3 e 4 em 31,3% e 47,7% dos doentes no REACH2 e em 14,6% e 22,4% dos doentes na *pool* pediátrica, respetivamente. Foi notificada neutropenia de grau 3 e 4 em 17,9% e 20,6% dos doentes no REACH2 e em 32,0% e 22,0% dos doentes na *pool* pediátrica, respetivamente.

As reações adversas não hematológicas mais frequentes no REACH2 (doentes adultos e adolescentes) e na *pool* de doentes pediátricos (REACH2 e REACH4) foram infeção por citomegalovírus (CMV) (32,3% e 31,4%), sépsis (25,4% e 9,8%), infeções do trato urinário (17,9% e 9,8%), hipertensão (13,4% e 17,6%) e náuseas (16,4% e 3,9%), respetivamente.

As alterações laboratoriais não hematológicas identificadas como sendo reações adversas no REACH2 (doentes adultos e adolescentes) e na *pool* de doentes pediátricos (REACH2 e REACH4) foram alanina aminotransferase aumentada (54,9% e 63,3%), aspartato aminotransferase aumentada (52,3% e 50,0%) e hipercolesterolemia (49,2% e 61,2%), respetivamente. A maioria foi de grau 1 e 2, no entanto, foi notificada alanina aminotransferase de grau 3 em 17,6% dos doentes no REACH2 e em 27,3% dos doentes na *pool* pediátrica.

Observou-se descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos, independentemente da causalidade, em 29,4% dos doentes no REACH2 e em 21,6% dos doentes na *pool* pediátrica.

DECH crónica
As reações adversas mais frequentemente notificadas no REACH3 (doentes adultos e adolescentes) foram anemia, hipercolesterolemia e aspartato aminotransferase aumentada. As reações adversas mais frequentemente notificadas na *pool* de doentes pediátricos (adolescentes do REACH3 e doentes pediátricos do REACH5) foram neutropenia, hipercolesterolemia e alanina aminotransferase aumentada.

As alterações laboratoriais hematológicas identificadas como sendo reações adversas no REACH3 (doentes adultos e adolescentes) e na *pool* de doentes pediátricos (REACH3 e REACH5) incluíram

anemia (68,6% e 49,1%), neutropenia (36,2% e 59,3%) e trombocitopenia (34,4% e 35,2%), respetivamente. Foi notificada anemia de grau 3 em 14,8% dos doentes no REACH3 e em 17,0% dos doentes na *pool* pediátrica. Foi notificada neutropenia de grau 3 e 4 em 9,5% e 6,7% dos doentes no REACH3 e em 17,3% e 11,1% dos doentes na *pool* pediátrica, respetivamente. Foram notificadas trombocitopenias de grau 3 e 4 em 5,9% e 10,7% dos doentes adultos e adolescentes no REACH3 e em 7,7% e 11,1% dos doentes na *pool* pediátrica, respetivamente.

As reações adversas não hematológicas mais frequentes no REACH3 (doentes adultos e adolescentes) e na *pool* de doentes pediátricos (REACH3 e REACH5) foram hipertensão (15,0% e 14,5%) e cefaleia (10,2% e 18,2%), respetivamente.

As alterações laboratoriais não hematológicas identificadas como sendo reações adversas mais frequentes no REACH3 (doentes adultos e adolescentes) e na *pool* de doentes pediátricos (REACH3 e REACH5) foram hipercolesterolemia (52,3% e 54,9%), aspartato aminotransferase aumentada (52,2% e 45,5%) e alanina aminotransferase aumentada (43,1% e 50,9%). A maioria foi de grau 1 e 2, no entanto, as alterações laboratoriais de grau 3 notificadas na *pool* de doentes pediátricos incluíram alanina aminotransferase aumentada (14,9%) e aspartato aminotransferase aumentada (11,5%).

Observou-se descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos, independentemente da causalidade, em 18,1% dos doentes no REACH3 e em 14,5% dos doentes na *pool* pediátrica.

Tabela com lista das reações adversas

A segurança de ruxolitinib em doentes com MF foi avaliada usando os dados de acompanhamento a longo prazo de dois estudos de fase 3 (COMFORT I e COMFORT II), incluindo dados de doentes inicialmente aleatorizados para ruxolitinib (n=301) e doentes que receberam ruxolitinib após transferência do grupo de controlo (n=156). A exposição mediana em que se baseiam as categorias de frequências de reações adversas medicamentosas para doentes com MF foi de 30,5 meses (intervalo de 0,3 a 68,1 meses).

A segurança de ruxolitinib em doentes com PV foi avaliada usando os dados de acompanhamento de longo prazo de dois estudos de fase 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), incluindo dados de doentes inicialmente aleatorizados para ruxolitinib (n=184) e doentes que receberam ruxolitinib após transferência do grupo de controlo (n=156). A exposição mediana em que se baseiam as categorias de frequências de reações adversas medicamentosas para doentes com PV foi de 41,7 meses (intervalo de 0,03 a 59,7 meses).

A segurança de ruxolitinib em doentes com DECH aguda foi avaliada no estudo de fase 3 REACH2 e no estudo de fase 2 REACH4. O REACH2 incluiu dados de 201 doentes com ≥12 anos de idade inicialmente aleatorizados para ruxolitinib (n=152) e doentes que receberam ruxolitinib depois de transitarem do grupo da melhor terapêutica disponível (MTD) (n=49). A mediana de exposição, na qual se basearam as categorias de frequência das reações adversas, foi de 8,9 semanas (intervalo 0,3 a 66,1 semanas). Na *pool* de doentes pediátricos ≥2 anos de idade (6 doentes no REACH2 e 45 doentes no REACH4), a mediana de exposição foi de 16,7 semanas (intervalo 1,1 a 48,9 semanas).

A segurança de ruxolitinib em doentes com DECH crónica foi avaliada no estudo de fase 3 REACH3 e no estudo de fase 2 REACH5. O REACH3 incluiu dados de 226 doentes com ≥12 anos de idade inicialmente aleatorizados para ruxolitinib (n=165) e doentes que receberam ruxolitinib depois de transitarem da MTD (n=61). A mediana de exposição na qual se basearam as categorias de frequência de reações adversas foi de 41,4 semanas (intervalo 0,7 a 127,3 semanas). Na *pool* de doentes pediátricos ≥2 anos de idade (10 doentes no REACH3 e 45 doentes no REACH5), a mediana de exposição foi de 57,1 semanas (intervalo 2,1 a 155,4 semanas).

No programa de ensaios clínicos a gravidade das reações adversas foi avaliada com base nos critérios de terminologia comum sobre reações adversas CTCAE, definindo grau 1=ligeiro, grau 2=moderado, grau 3=grave e grau 4=risco de vida ou incapacitação e grau 5=morte.

As reações adversas medicamentosas dos estudos clínicos em MF e PV (Tabela 6) e em DECH aguda e crónica (Tabela 7) encontram-se enumeradas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas medicamentosas encontram-se ordenadas por frequência, estando as mais frequentes em primeiro lugar. Além disso, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100); raros (≥ 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6 Categoria de frequência de reações adversas notificadas nos estudos de fase 3 em MF e PV

Reação adversa medicamentosa	Categoria de frequência em doentes com MF	Categoria de frequência em doentes com PV
Infeções e infestações		
Infeções do trato urinário[d]	Muito frequentes	Muito frequentes
Herpes zoster[d]	Muito frequentes	Muito frequentes
Pneumonia	Muito frequentes	Frequentes
Sépsis	Frequentes	Pouco frequentes
Tuberculose	Pouco frequentes	Desconhecido[e]
Reativação do VHB	Desconhecido[e]	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático[a,d]		
Anemia[a]		
Grau 4 CTCAE[c] (<6,5 g/dl)	Muito frequentes	Pouco frequentes
Grau 3 CTCAE[c] (<8,0–6,5 g/dl)	Muito frequentes	Frequentes
Qualquer grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Muito frequentes
Trombocitopenia[a]		
Grau 4 CTCAE[c] (<25 000/mm^3)	Frequentes	Pouco frequentes
Grau 3 CTCAE[c] (50 000–25 000/mm^3)	Muito frequentes	Frequentes
Qualquer grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Muito frequentes
Neutropenia[a]		
Grau 4 CTCAE[c] (<500/mm^3)	Frequentes	Pouco frequentes
Grau 3 CTCAE[c] (<1 000–500/mm^3)	Frequentes	Pouco frequentes
Qualquer grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Frequentes
Pancitopenia[a,b]	Frequentes	Frequentes
Hemorragia (qualquer hemorragia incluindo intracraniana e hemorragia gastrointestinal, hematoma e outras hemorragias)	Muito frequentes	Muito frequentes
Hematomas	Muito frequentes	Muito frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Muito frequentes	Frequentes
Hemorragia intracraniana	Frequentes	Pouco frequentes
Outras hemorragias (incluindo epistaxe, hemorragia pós-intervencional e hematúria)	Muito frequentes	Muito frequentes

Reação adversa medicamentosa	Categoria de frequência em doentes com MF	Categoria de frequência em doentes com PV
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Hipercolesterolemia[a] qualquer grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrigliceridemia[a] Qualquer grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Muito frequentes
Aumento de peso	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso		
Tonturas	Muito frequentes	Muito frequentes
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais		
Aumento de lipase, qualquer Grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Muito frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Muito frequentes
Flatulência	Frequentes	Frequentes
Afeções hepatobiliares		
Alanina aminotransferase aumentada[a]		
Grau 3 CTCAE[c] (>5 × – 20 × ULN)	Frequentes	Frequentes
Qualquer grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Muito frequentes
Aspartato aminotransferase aumentada[a]		
Qualquer grau CTCAE[c]	Muito frequentes	Muito frequentes
Vasculopatias		
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes

[a] A frequência é baseada nos valores laboratoriais alterados, novos ou agravados, comparativamente com os valores iniciais.

[b] Pancitopenia é definida como nível de hemoglobina <100 g/l, contagem de plaquetas $<100 \times 10^9$/l e contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9$/l (ou contagem baixa de glóbulos brancos de grau 2 na ausência de contagem de neutrófilos), simultaneamente na mesma análise laboratorial.

[c] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 3.0; grau 1 = ligeiro, grau 2 = moderado, grau 3 = grave, grau 4 = risco de vida

[d] Estas reações adversas medicamentosas são referidas no texto.

[e] Reações adversas medicamentosas identificadas na experiência pós-comercialização

Após descontinuação, os doentes com MF podem voltar a sentir sintomas de MF tais como fadiga, dor óssea, febre, prurido, suores noturnos, esplenomegalia sintomática e perda de peso. Nos estudos clínicos com MF o índice total de sintomas de MF regressou gradualmente ao valor inicial num período de 7 dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Tabela 7 Categoria de frequência de reações adversas medicamentosas notificadas nos estudos clínicos em DECH

	DECH aguda (REACH2)	**DECH aguda (*pool* pediátrica)**	**DECH crónica (REACH3)**	**DECH crónica (*pool* pediátrica)**
Reação adversa medicamentosa	**Categoria de frequência**	**Categoria de frequência**	**Categoria de frequência**	**Categoria de frequência**
Infeções e infestações				
Infeções por CMV	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Grau CTCAE[3] ≥ 3	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes	N/A[5]
Sépsis	Muito frequentes	Frequentes	-[6]	-[6]
Grau CTCAE ≥ 3[4]	Muito frequentes	Frequentes	-[6]	-[6]
Infeções do trato urinário	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Grau CTCAE ≥ 3	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Infeções por vírus BK	-[6]	-[6]	Frequentes	Frequentes
Grau CTCAE ≥ 3	-[6]	-[6]	Pouco frequentes	N/A[5]
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Trombocitopenia[1]	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau 3 CTCAE	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Grau 4 CTCAE	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Anemia[1]	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau 3 CTCAE	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Neutropenia[1]	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau 3 CTCAE	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Grau 4 CTCAE	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Pancitopenia[1,2]	Muito frequentes	Muito frequentes	-[6]	-[6]
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Hipercolesterolemia[1]	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau 3 CTCAE	Frequentes	N/A[5]	Frequentes	Frequentes
Grau 4 CTCAE	Frequentes	N/A[5]	Pouco frequentes	Frequentes
Aumento de peso	-[6]	-[6]	Frequentes	Frequentes
Grau CTCAE ≥ 3	-[6]	-[6]	N/A[5]	Frequentes
Doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau CTCAE ≥ 3	Pouco frequentes	N/A[5]	Frequentes	Frequentes
Vasculopatias				
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau CTCAE ≥ 3	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais				
Aumento da lipase[1]	-[6]	-[6]	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frequentes	Frequentes
Grau 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Pouco frequentes	Frequentes
Aumento da amilase[1]	-[6]	-[6]	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frequentes	Frequentes
Grau 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Frequentes	N/A[5]
Náuseas	Muito frequentes	Frequentes	-[6]	-[6]
Grau CTCAE ≥ 3	Pouco frequentes	N/A[5]	-[6]	-[6]
Obstipação	-[6]	-[6]	Frequentes	Frequentes
Grau CTCAE ≥ 3	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

	DECH aguda (REACH2)	DECH aguda (*pool* pediátrica)	DECH crónica (REACH3)	DECH crónica (*pool* pediátrica)
Afeções hepatobiliares				
Aumento de alanina aminotransferase[1]	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau CTCAE 3	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Grau CTCAE 4	Frequentes	N/A[5]	Pouco frequentes	Frequentes
Aumento de aspartato aminotransferase[1]	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau CTCAE 3	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Grau CTCAE 4	N/A[5]	N/A[5]	Pouco frequentes	N/A[5]
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue[1]	-[6]	-[6]	Muito frequentes	Muito frequentes
Grau CTCAE 3	-[6]	-[6]	Frequentes	N/A[5]
Grau CTCAE 4	-[6]	-[6]	Frequentes	N/A[5]
Doenças renais e urinárias				
Aumento da creatinina no sangue[1]	-[6]	-[6]	Muito frequentes	Frequentes
Grau CTCAE 3	-[6]	-[6]	Frequentes	N/A[5]
Grau CTCAE 4	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1] A frequência é baseada nos valores laboratoriais alterados, de novo ou agravados, comparativamente com os valores iniciais.
[2] Pancitopenia é definida como nível de hemoglobina <100 g/l, contagem de plaquetas $<100 \times 10^9$/l, e contagem de neutrófilos $<1,5 \times 10^9$/l (ou contagem baixa de glóbulos brancos de grau 2 na ausência de contagem de neutrófilos), simultaneamente na mesma análise laboratorial.
[3] CTCAE Versão 4.03.
[4] Grau ≥ 3 sépsis inclui 20 (10%) acontecimentos de grau 5 no REACH2. Não existiram eventos de grau 5 na *pool* pediátrica.
[5] Não aplicável: não existem casos notificados
[6] "-": reação adversa medicamentosa não identificada nesta indicação

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Anemia
Nos estudos de fase 3 em MF, a mediana de tempo até à primeira CTCAE de anemia grau 2 ou superior, foi 1,5 meses. Um doente (0,3%) suspendeu o tratamento devido a anemia.

Em doentes a receber ruxolitinib as reduções médias na hemoglobina atingiram um nadir de aproximadamente 10 g/litro abaixo do valor inicial após 8 a 12 semanas de tratamento e depois recuperaram gradualmente até atingir um novo estado estacionário que foi aproximadamente de 5 g/litro abaixo do valor inicial. Este padrão foi observado em doentes independentemente de terem recebido transfusão durante a terapêutica.

No estudo aleatorizado COMFORT-I, controlado com placebo, 60,6% dos doentes com MF tratados com ruxolitinib e 37,7% dos doentes com MF tratados com placebo receberam transfusões de glóbulos vermelhos durante o tratamento aleatorizado. No estudo COMFORT-II a taxa de transfusões de glóbulos vermelhos foi de 53,4% no grupo de ruxolitinib e 41,1% no grupo da melhor terapêutica disponível.

No período aleatorizado dos estudos principais, a anemia foi menos frequente em doentes com PV do que em doentes com MF (40,8% *versus* 82,4%). Na população com PV, foram notificados

acontecimentos de graus 3 e 4 CTCAE em 2,7%, enquanto nos doentes com MF a frequência foi de 42,56%.

Nos estudos de fase 3 em DECH aguda (REACH2) e crónica (REACH3), foi notificada anemia (todos os graus) em 75,0% e 68,6% dos doentes, CTCAE grau 3 em 47,7% e 14,8% dos doentes, respetivamente. Em doentes pediátricos com DECH aguda e crónica, foi notificada anemia (todos os graus) em 70,8% e 49,1% dos doentes, foram notificados CTCAE de grau 3 em 45,8% e 17,0% dos doentes, respetivamente.

Trombocitopenia
Nos estudos clínicos de fase 3 em MF, em doentes que desenvolveram trombocitopenia de grau 3 ou 4, a mediana de tempo até ao aparecimento foi de aproximadamente 8 semanas. A trombocitopenia foi geralmente reversível com redução da dose ou interrupção do tratamento. A mediana do tempo até à recuperação da contagem de plaquetas acima de 50 000/mm^3 foi de 14 dias. Durante o período de estudo aleatorizado, foram administradas transfusões a 4,7% de doentes a receber ruxolitinib e a 4,0% de doentes a receber regimes de controlo. A suspensão do tratamento devido a trombocitopenia ocorreu em 0,7% de doentes a receber ruxolitinib e 0,9% de doentes a receber regimes de controlo. Doentes com uma contagem de plaquetas de 100 000/mm^3 a 200 000/mm^3 antes de iniciar ruxolitinib tiveram uma frequência superior de trombocitopenia de grau 3 ou 4 comparativamente com doentes com contagens de plaquetas > 200 000/mm^3 (64,2% *versus* 38,5%).

No período aleatorizado dos estudos principais, a taxa de doentes com trombocitopenia foi inferior nos doentes com PV (16,8%) comparativamente com os doentes com MF (69,8%). A frequência de trombocitopenia grave (i.e. graus 3 e 4) foi inferior em doentes com PV (2,7%) do que em doentes com MF (11,6%).

No estudo de fase 3 em DECH aguda (REACH2), observou-se trombocitopenia de grau 3 e 4 em 31,3% e 47,7% dos doentes, respetivamente. No estudo de fase 3 em DECH crónica (REACH3), a trombocitopenia de grau 3 e 4 foi menor (5,9% e 10,7%) do que na DECH aguda. A frequência de trombocitopenia de grau 3 (14,6%) e 4 (22,4%) em doentes pediátricos com DECH aguda foi menor do que no REACH2. Em doentes pediátricos com DECH crónica, a trombocitopenia de grau 3 e 4 foi menor (7,7% e 11,1%) do que em doentes pediátricos com DECH aguda.

Neutropenia
Nos estudos clínicos de fase 3 em MF, em doentes que desenvolveram neutropenia de grau 3 ou 4, a mediana de tempo até ao aparecimento foi de 12 semanas. Durante o período de estudo aleatorizado foi comunicada a suspensão ou redução de dose por neutropenia em 1,0% de doentes e 0,3% de doentes suspenderam o tratamento devido a neutropenia.

No período aleatorizado dos estudos de fase 3 em doentes com PV, foi notificada neutropenia em 1,6% dos doentes expostos a ruxolitinib comparativamente com 7% nos tratamentos de referência. No grupo de ruxolitinib um doente desenvolveu neutropenia de grau 4 CTCAE. Uma extensão do acompanhamento de doentes tratados com ruxolitinib revelou 2 doentes que notificaram neutropenia de Grau 4 CTCAE.

No estudo de fase 3 em DECH aguda (REACH2), observou-se neutropenia de grau 3 e 4 em 17,9% e 20,6% dos doentes, respetivamente. No estudo de fase 3 em DECH crónica (REACH3), a neutropenia de grau 3 e 4 foi menor (9,5% e 6,7%) do que em DECH aguda. Em doentes pediátricos, a frequência de neutropenia de grau 3 e 4 foi 32,0% e 22,0%, respetivamente, na DECH aguda e 17,3% e 11,1%, respetivamente, na DECH crónica.

Hemorragia
Nos estudos clínicos principais de fase 3 em MF foram comunicados acontecimentos hemorrágicos (incluindo intracranianos e gastrointestinais, hematomas e outros acontecimentos hemorrágicos) em 32,6% dos doentes expostos a ruxolitinib e 23,2% dos doentes expostos aos tratamentos de referência (placebo ou melhor terapêutica disponível). A frequência de acontecimentos de grau 3 a 4 foi semelhante nos doentes tratados com ruxolitinib ou com tratamentos de referência (4,7% *versus*

3,1%). A maior parte dos doentes com acontecimentos hemorrágicos durante o tratamento notificaram hematomas (65,3%). Os hematomas foram mais frequentemente notificados em doentes a tomar ruxolitinib comparativamente com tratamentos de referência (21,3% *versus* 11,6%). Foi notificada hemorragia intracraniana em 1% dos doentes expostos a ruxolitinib e em 0,9% expostos aos tratamentos de referência. Foi notificada hemorragia gastrointestinal em 5,0% dos doentes expostos a ruxolitinib comparativamente com 3,1% expostos aos tratamentos de referência. Foram notificados outros acontecimentos hemorrágicos (incluindo acontecimentos como epistaxe, hemorragia pós-intervencional e hematúria) em 13,3% dos doentes tratados com ruxolitinib e em 10,3% tratados com tratamentos de referência.

Durante o acompanhamento de longo prazo dos estudos clínicos de fase 3 em MF, a frequência cumulativa de acontecimentos hemorrágicos aumentou proporcionalmente ao aumento no tempo de acompanhamento. Os hematomas foram os acontecimentos hemorrágicos mais frequentemente notificados (33,3%). Acontecimentos hemorrágicos intracranianos e gastrointestinais foram notificados em 1,3% e 10,1% dos doentes, respetivamente.

No período comparativo dos estudos de fase 3 em doentes com PV, foram notificados acontecimentos hemorrágicos (incluindo hemorragia intracraniana e gastrointestinal, hematomas e outros acontecimentos hemorrágicos) em 16,8% dos doentes tratados com ruxolitinib, 15,3% dos doentes que receberam a melhor terapêutica disponível no estudo RESPONSE e 12,0% dos doentes que receberam a melhor terapêutica disponível no estudo RESPONSE 2. Foram notificados hematomas em 10,3% dos doentes tratados com ruxolitinib, 8,1% dos doentes que receberam a melhor terapêutica disponível no estudo RESPONSE e 2,7% dos doentes a receber a melhor terapêutica disponível no RESPONSE 2. Não foi notificada hemorragia intracraniana ou hemorragia gastrointestinal em doentes a receber ruxolitinib. Um doente tratado com ruxolitinib teve uma hemorragia grau 3 (hemorragia pós-procedimento); não foi notificada nenhuma hemorragia grau 4. Outros acontecimentos hemorrágicos (incluindo acontecimentos, tais como epistaxe, hemorragia pós-procedimento, sangramento gengival) foram notificados em 8,7% dos doentes tratados com ruxolitinib, 6,3% dos doentes tratados com a melhor terapêutica disponível no estudo RESPONSE e 6,7% dos doentes tratados com a melhor terapêutica disponível no estudo RESPONSE 2.

Durante o acompanhamento de longo prazo dos estudos clínicos de fase 3 em PV, a frequência cumulativa de acontecimentos hemorrágicos aumentou proporcionalmente ao aumento no tempo de acompanhamento. Os hematomas foram os acontecimentos hemorrágicos mais frequentemente notificados (17,4%). Acontecimentos hemorrágicos intracranianos e gastrointestinais foram notificados em 0,3% e 3,5% dos doentes, respetivamente.

No período comparativo do estudo de fase 3 em DECH aguda (REACH2), foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 25,0% e 22,0% dos doentes nos grupos de ruxolitinib e MTD, respetivamente. Os sub-grupos de acontecimentos hemorrágicos foram no geral semelhantes entre os grupos de tratamento: hematomas (5,9% no grupo de ruxolitinib *vs*. 6,7% no grupo de MTD), acontecimentos gastrointestinais (9,2% *vs.* 6,7%) e outros acontecimentos hemorrágicos (13,2% *vs.* 10,7%). Foram notificados acontecimentos de hemorragia intracraniana em 0,7% dos doentes do grupo de MTD e em nenhum doente no grupo de ruxolitinib. Em doentes pediátricos, a frequência de acontecimentos hemorrágicos foi de 23,5%. Os acontecimentos notificados em ≥5% dos doentes foram cistite hemorrágica e epistaxis (5,9% cada). Não foram notificados acontecimentos de hemorragia intracraniana em doentes pediátricos.

No período comparativo do estudo de fase 3 em DECH crónica (REACH3), foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 11,5% e 14,6% dos doentes nos grupos de ruxolitinib e MTD, respetivamente. Os sub-grupos de acontecimentos hemorrágicos foram no geral semelhantes entre os grupos de tratamento: hematomas (4,2% no grupo de ruxolitinib *vs.* 2,5% no grupo de MTD), acontecimentos gastrointestinais (1,2% *vs.* 3,2%) e outros acontecimentos hemorrágicos (6,7% *vs.* 10,1%). Em doentes pediátricos, a frequência de acontecimentos hemorrágicos foi de 9,1%. Os acontecimentos notificados foram epistaxis, hematoquezia, hematoma, hemorragia pós-cirúrgica e hemorragia cutânea (1,8% cada). Não foram notificados acontecimentos de hemorragia intracraniana em doentes com DECH crónica.

Infeções
Nos estudos principais de fase 3 em MF foi comunicada infeção do trato urinário de grau 3 ou 4 em 1,0% de doentes, *herpes zoster* em 4,3% e tuberculose em 1,0%. Em estudos clínicos de fase 3 foi notificada sépsis em 3,0% dos doentes. Um acompanhamento prolongado dos doentes tratados com ruxolitinib não revelou tendência para aumento da taxa de sépsis ao longo do tempo.

No período aleatorizado dos estudos de fase 3 em doentes com PV, foi notificada uma (0,5%) infeção do trato urinário de grau 3 CTCAE e nenhuma de grau 4. A taxa de *herpes zoster* foi similar em doentes com PV (4,3%) e em doentes com MF (4,0%). Houve uma notificação de neuralgia pós-herpética de grau 3 CTCAE, entre os doentes com PV. Foi notificada pneumonia em 0,5% dos doentes tratados com ruxolitinib comparativamente com 1,6% de doentes nos tratamentos de referência. Não houve notificações de doentes no grupo de ruxolitinib com sépsis ou tuberculose.

Durante o seguimento de longo prazo dos estudos de fase 3 em PV, as infeções frequentemente notificadas foram infeção do trato urinário (11,8%), *herpes zoster* (14,7%) e pneumonia (7,1%). Sépsis foi notificada em 0,6% dos doentes. Não houve notificações de doentes com tuberculose no seguimento de longo prazo.

No estudo de fase 3 em DECH aguda (REACH2), durante o *período comparativo*, foram notificadas infeções do trato urinário em 9,9% (grau ≥ 3; 3,3%) dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 10,7% (grau ≥ 3; 6,0%) no grupo da MTD. Foram notificadas infeções por CMV em 28,3% (grau ≥ 3; 9,3%) dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 24,0% (grau ≥ 3; 10,0%) no grupo da MTD. Foi notificada sépsis em 12,5% (grau ≥ 3; 11,1%) dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 8,7% (grau ≥ 3; 6,0%) no grupo da MTD. Foi notificada infeção por vírus BK apenas no grupo de ruxolitinib em 3 doentes, num deles de grau 3. Durante a extensão de *acompanhamento* dos doentes tratados com ruxolitinib, foram notificadas infeções do trato urinário em 17,9% (grau ≥ 3; 6,5%) dos doentes e infeções por CMV foram notificadas em 32,3% (grau ≥ 3; 11,4%) dos doentes. Infeção por CMV com envolvimento de órgão foi observada em muito poucos doentes; colite por CMV, enterite por CMV e infeção gastrointestinal por CMV de qualquer grau foram notificadas em quatro, dois e um doente, respetivamente. Foi notificada sépsis, incluindo choque sético, de qualquer grau em 25,4% (grau ≥ 3; 21,9%) dos doentes. Foram notificadas infeções do trato urinário e acontecimentos de sépsis com menor frequência em doentes pediátricos com DECH aguda (9,8% cada) comparativamente com doentes adultos e adolescentes. Foram notificadas infeções por CMV em 31,4% dos doentes pediátricos (grau 3; 5,9%).

No estudo de fase 3 em DECH crónica (REACH3), durante o *período comparativo*, foram notificadas infeções do trato urinário em 8,5% (grau ≥ 3; 1,2%) dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 6,3% (grau ≥ 3; 1,3%) no grupo da MTD. Foi notificada infeção por vírus BK em 5,5% (grau ≥ 3; 0,6%) dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 1,3% no grupo da MTD. Foram notificadas infeções por CMV em 9,1% (grau ≥ 3; 1,8%) dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 10,8% (grau ≥ 3; 1,9%) no grupo da MTD. Foi notificada sépsis em 2,4% (grau ≥ 3; 2,4%) dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 6,3% (grau ≥ 3; 5,7%) no grupo da MTD. Durante *a extensão de acompanhamento* dos doentes tratados com ruxolitinib, foram notificadas infeções do trato urinário e infeções por vírus BK em 9,3% (grau ≥ 3; 1,3%) e 4,9% (grau ≥ 3; 0,4%) dos doentes, respetivamente. Infeções por CMV e sépsis foram notificadas em 8,8% (grau ≥ 3; 1,3%) e 3,5% (grau ≥ 3; 3,5%) dos doentes, respetivamente. Em doentes pediátricos com DECH crónica, foram notificadas infeções do trato urinário em 5,5% (grau 3; 1,8%) dos doentes e infeções por vírus BK em 1,8% (nenhuma de grau ≥3) dos doentes. Ocorreram infeções por CMV em 7,3% (nenhuma de grau ≥3) dos doentes.

Aumento da lipase
No período aleatorizado do estudo RESPONSE, o agravamento dos valores de lipase foi maior no grupo de ruxolitinib comparativamente com o grupo de controlo, sobretudo devido às diferenças entre os aumentos de grau 1 (18,2% *vs* 8,1%). Aumentos de grau ≥ 2 foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No RESPONSE 2, as frequências foram comparáveis entre o grupo de ruxolitinib e o grupo de controlo (10,8% *vs* 8%). Durante o acompanhamento de longo prazo dos estudos de PV de

fase 3, 7,4% e 0,9% dos doentes reportaram elevação dos níveis de lipase de grau 3 e grau 4. Não foram notificados sinais e sintomas concomitantes de pancreatite com valores elevados de lipase nesses doentes.

Nos estudos de fase 3 em MF, foram reportados valores elevados de lipase em 18,7% e 19,3% dos doentes nos grupos de ruxolitinib, comparativamente com 16,6% e 14,0% nos grupos de controlo nos estudos COMFORT I e COMFORT II, respetivamente. Em doentes com valores elevados de lipase, não foram notificados sinais e sintomas concomitantes de pancreatite.

No *período comparativo* do estudo de fase 3 em DECH aguda (REACH2), foram notificados valores elevados de lipase *de novo* ou agravados em 19,7% dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 12,5% no grupo da MTD; os aumentos correspondentes de grau 3 (3,1% *vs* 5,1%) e grau 4 (0% *vs* 0,8%) foram semelhantes. Durante a *extensão de acompanhamento* dos doentes tratados com ruxolitinib, foram notificados valores de lipase aumentados em 32,2% dos doentes; grau 3 e 4 foram notificados em 8,7% e 2,2% dos doentes respetivamente. Foi notificada lipase elevada em 20,4% dos doentes pediátricos (grau 3 e 4: 8,5% e 4,1%, respetivamente).

No *período comparativo* do estudo de fase 3 em DECH crónica (REACH3), foram notificados valores aumentados de lipase *de novo* ou agravados em 32,1% dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 23,5% no grupo da MTD; os aumentos correspondentes de grau 3 (10,6% *vs* 6,2%) e grau 4 (0,6% *vs* 0%) foram semelhantes. Durante a *extensão de acompanhamento* dos doentes tratados com ruxolitinib, foram notificados valores de lipase aumentados em 35,9% dos doentes; observou-se grau 3 e 4 em 9,5% e 0,4% dos doentes, respetivamente. Foi notificada lipase elevada com menor frequência (20,4%, grau 3 e 4: 3,8% e 1,9%, respetivamente) em doentes pediátricos.

Aumento da pressão arterial sistólica
Nos estudos clínicos principais de fase 3 em MF foi comunicado um aumento da pressão arterial sistólica de 20 mmHg ou mais face ao valor inicial em 31,5% dos doentes em pelo menos uma consulta comparativamente com 19,5% em doentes de controlo. No estudo COMFORT-I (doentes com MF) o aumento médio em relação ao valor inicial na PA sistólica foi de 0 a 2 mmHg no grupo de ruxolitinib *versus* um decréscimo de 2 a 5 mmHg no grupo de placebo. No COMFORT-II os valores médios mostraram pouca diferença entre os doentes com MF tratados com ruxolitinib e os doentes de controlo.

No período aleatorizado do estudo principal em doentes com PV, a pressão arterial sistólica média aumentou em 0,65 mmHg no grupo de ruxolitinib *versus* uma diminuição de 2 mm HG no grupo MTD.

Populações especiais

Doentes pediátricos
A segurança foi avaliada num total de 106 doentes com idades de 2 a < 18 anos com DECH:
51 doentes (45 doentes no REACH4 e 6 doentes no REACH2) nos estudos na DECH aguda e
55 doentes (45 doentes no REACH5 e 10 doentes no REACH3) nos estudos na DECH crónica. O perfil de segurança observado em doentes pediátricos que receberam tratamento com ruxolitinib foi semelhante ao observado nos doentes adultos.

Idosos
A segurança foi avaliada num total de 29 doentes no estudo REACH2 e 25 doentes no REACH3 com > 65 anos de idade e tratados com ruxolitinib. No geral, não foram identificadas novas questões de segurança e o perfil de segurança em doentes com > 65 anos de idade é no geral consistente com o dos doentes com 18 a 65 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não se conhece antídoto para sobredosagens com ruxolitinib. Foram administradas doses únicas até 200 mg com tolerabilidade aguda aceitável. Doses repetidas superiores às recomendadas estão associadas a um aumento de mielosupressão, incluindo leucopenia, anemia e trombocitopenia. Deve ser administrado tratamento de suporte adequado.

Não é previsível que a hemodiálise aumente a eliminação de ruxolitinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EJ01.

Mecanismo de ação

Ruxolitinib é um inibidor seletivo das cinases *Janus-Associated Kinases (JAK)* JAK1 e JAK2 (valores de CI_{50} de 3,3 nM e 2,8 nM para as enzimas JAK1 e JAK2, respetivamente). Estas medeiam a sinalização de um número de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e a função imunitária.

MF e PV são neoplasias mieloproliferativas conhecidas por estarem associadas à desregulação da via de sinalização das JAK1 e JAK2. Pensa-se que na base desta desregulação se encontram níveis elevados de citocinas circulantes que ativam a via JAK-STAT, mutações com ganho de função tais como JAK2V617F, e silenciamento de mecanismos regulatórios negativos. Os doentes com MF apresentam desregulação na sinalização de JAK independentemente da presença da mutação de JAK2V617F. São encontradas mutações ativantes em JAK2 (V617F ou exão 12) em > 95% dos doentes com PV.

Ruxolitinib inibe a sinalização JAK-STAT e a proliferação de células de modelos celulares citocina-dependentes de neoplasias malignas hematológicas, bem como de células Ba/F3 que adquiriram independência de citocinas através da expressão da proteína mutada JAK2V617F, com CI_{50} compreendida entre 80 a 320 nM.

As vias de sinalização JAK-STAT desempenham um papel importante na regulação do desenvolvimento, proliferação e ativação de vários tipos de células imunes importantes para a patogénese da DECH.

Efeitos farmacodinâmicos

Ruxolitinib inibe a fosforilação de STAT3 induzida por citocinas no sangue total de indivíduos saudáveis, doentes com MF e doentes com PV. Ruxolitinib resultou na inibição máxima da fosforilação de STAT3 2 horas após administração, retornando a valores próximos dos iniciais em 8 horas, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com MF, indicando não existir acumulação nem do fármaco original nem dos metabolitos ativos.

As elevações iniciais dos marcadores inflamatórios associados a sintomas constitucionais tais como TNFα, IL-6 e CRP em indivíduos com MF, foram diminuindo após tratamento com ruxolitinib. Doentes com MF não se tornaram refratários aos efeitos farmacodinâmicos do tratamento com ruxolitinib ao longo do tempo. Da mesma forma, doentes com PV também apresentaram aumentos nos

marcadores inflamatórios face aos valores iniciais e esses marcadores foram reduzidos após o tratamento com ruxolitinib.

Num estudo QT sistemático em indivíduos saudáveis, não houve indícios de um prolongamento do efeito QT/QTc do ruxolitinib em administrações únicas até uma dose supraterapêutica de 200 mg, indicando que ruxolitinib não tem efeito sobre a repolarização cardíaca.

Eficácia e segurança clínicas

Mielofibrose
Foram realizados dois estudos aleatorizados de fase 3 (COMFORT-I e COMFORT-II) em doentes com MF (MF primária, MF pós-policitemia vera ou MF pós-trombocitemia essencial). Em ambos os estudos, os doentes apresentavam esplenomegalia palpável pelo menos 5 cm abaixo do rebordo costal e categoria de risco intermédio-2 ou risco alto baseada no Consenso de Critérios de *International Working Group (IWG)*. A dose inicial de ruxolitinib foi baseada na contagem de plaquetas. Doentes com contagem de plaquetas ≤ 100 000/mm^3 não foram elegíveis para inclusão nos estudos COMFORT mas 69 doentes foram incluídos no estudo EXPAND, um estudo de Fase Ib, aberto, de determinação da dose, em doentes com MF (MF primária, MF pós-policitemia vera ou MF pós-trombocitemia essencial) e contagem de plaquetas inicial ≥ 50 000 e < 100 000/mm^3.

COMFORT-I foi um estudo em dupla-ocultação, aleatorizado, controlado com placebo em 309 doentes que se mostraram refratários ou não candidatos à terapêutica disponível. O objetivo primário de eficácia foi a proporção de indivíduos que atingiram redução ≥ 35% no volume do baço face ao valor inicial na Semana 24 avaliada por Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computorizada (TC).

Os objetivos secundários incluiram a duração de uma redução ≥ 35% mantida face ao valor inicial no volume do baço, proporção de doentes com redução ≥ 50% no índice total de sintomas, alterações no índice total de sintomas face ao valor inicial na Semana 24, medido pelo Formulário de Avaliação de Sintomas de MF modificado(MFSAF) v2.0, e sobrevivência global.

COMFORT-II foi um estudo aberto, aleatorizado em 219 doentes. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para ruxolitinib *versus* a melhor terapêutica disponível. No grupo da melhor terapêutica disponível, 47% de doentes receberam hidroxiureia e 16% dos doentes receberam glucocorticoides. O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes que atingiram uma redução ≥ 35% face ao valor inicial no volume do baço na Semana 48 medida por RM ou TC.

Os objetivos secundários incluiram a proporção de doentes que atingiu uma redução ≥ 35% do volume do baço face ao valor inicial da Semana 24 e a duração de uma redução ≥ 35% do volume do baço mantida face ao volume inicial.

No COMFORT-I e COMFORT-II, a demografia inicial dos doentes e as características da doença foram comparáveis entre os grupos de tratamento.

Tabela 8 Percentagem de doentes com redução ≥ 35% face ao valor inicial no volume do baço na Semana 24 no COMFORT-I e na Semana 48 no COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Melhor terapêutica disponível (N=72)
Momentos no tempo	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de indivíduos com redução no volume do baço em ≥ 35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalos de confiança de 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Valor-p	<0,0001		<0,0001	

Uma proporção significativamente superior de doentes no grupo de ruxolitinib atingiu uma redução ≥ 35% face ao valor inicial no volume do baço (Tabela 8) independentemente da presença ou ausência da mutação JAK2V617F (Tabela 9) ou do subtipo de doença (MF primária, MF pós-policitemia vera ou MF pós-trombocitemia essencial).

Tabela 9 Percentagem de doentes com ≥ 35% de redução no volume do baço face ao valor inicial de acordo com a presença de mutação *JAK* (grupo segurança)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Melhor terapêutica disponível	
Presença de mutação *JAK*	Positivo (N=113) n (%)	Negativo (N=40) n (%)	Positivo (N=121) n (%)	Negativo (N=27) n (%)	Positivo (N=110) n (%)	Negativo (N=35) n (%)	Positivo (N=49) n (%)	Negativo (N=20) n (%)
Número (%) de indivíduos com redução ≥35% do volume do baço	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Momento no tempo	Após 24 semanas				Após 48 semanas			

A probabilidade de manutenção da resposta do baço (redução ≥ 35%) a ruxolitinib durante pelo menos 24 semanas foi de 89% no estudo COMFORT-I e 87% no estudo COMFORT-II; 52% mantiveram respostas do baço durante pelo menos 48 semanas no estudo COMFORT-II.

No estudo COMFORT-I, 45,9% dos doentes do grupo de ruxolitinib alcançaram uma melhoria de ≥ 50% face ao valor inicial no índice total de sintomas na semana 24 (medido utilizando MFSAF diário v2.0), em comparação com 5,3% no grupo placebo (p<0,0001) usando teste do qui-quadrado). A variação média do estado de saúde global na semana 24, conforme medido pelo EORTC QLQ C30 foi +12,3 para ruxolitinib e 3,4 para o placebo (p<0,0001).

No estudo COMFORT-I, depois de uma mediana de acompanhamento de 34,3 meses, a taxa de mortalidade em doentes aleatorizados para o grupo ruxolitinib foi de 27,1% *versus* 35,1% em doentes aleatorizados para placebo; HR 0,687; IC 95% 0,459; 1,029; p = 0,0668.

No estudo COMFORT-I, depois de uma mediana de acompanhamento de 61,7 meses, a taxa de mortalidade em doentes aleatorizados para o grupo ruxolitinib foi de 44,5% (69 de 155 doentes) *versus* 53,2% (82 de 154) em doentes aleatorizados para placebo. Houve uma redução de 31% no risco de morte no grupo de ruxolitinib comparativamente com placebo (HR 0,69; IC 95% 0,50; 0,96; p=0,025).

No estudo COMFORT-II, após uma mediana de seguimento de 34,7 meses, a taxa de mortalidade em doentes aleatorizados para ruxolitinib foi de 19,9% *versus* 30,1% em doentes aleatorizados para melhor terapêutica disponível (MTD); HR 0,48; 95% IC 0,28; 0,85; p = 0,009. Em ambos os estudos, as menores taxas de mortalidade observadas no grupo ruxolitinib foram predominantemente conduzidas pelos resultados obtidos nos sub-grupos pós-policitemia vera e trombocitose pós-essencial.

No estudo COMFORT-II, após uma mediana de seguimento de 55,9 meses, a taxa de mortalidade em doentes aleatorizados para o grupo de ruxolitinib foi de 40,4% (59 de 146 doentes) *versus* 47,9% (35 de 73 doentes) em doentes aleatorizados para melhor terapêutica disponível (MTD). Houve uma redução de 33% no risco de morte no grupo de ruxolitinib comparativamente com o grupo da MTD (HR 0,67; IC 95% 0,44; 1,02; p=0,062).

Policitemia vera
Um estudo de fase 3, aberto, aleatorizado controlado com ativo (RESPONSE) foi conduzido em 222 doentes com PV, que eram resistentes ou intolerantes a hidroxiureia, definido com base nos critérios publicados do grupo de trabalho internacional pelo LeukemiaNet Europeia (ELN). Foram aleatorizados 110 doentes para o grupo ruxolitinib e 112 doentes para o grupo MTD. A dose inicial foi de ruxolitinib 10 mg duas vezes por dia. As doses foram então ajustadas em doentes individuais com base na tolerabilidade e eficácia, com uma dose máxima de 25 mg duas vezes por dia. A MTD foi selecionada pelo investigador doente a doente e incluiu hidroxiureia (59,5%), interferão/interferão peguilado (11,7%), anagrelida (7,2%), pipobromano (1,8%) e observação (15,3%).

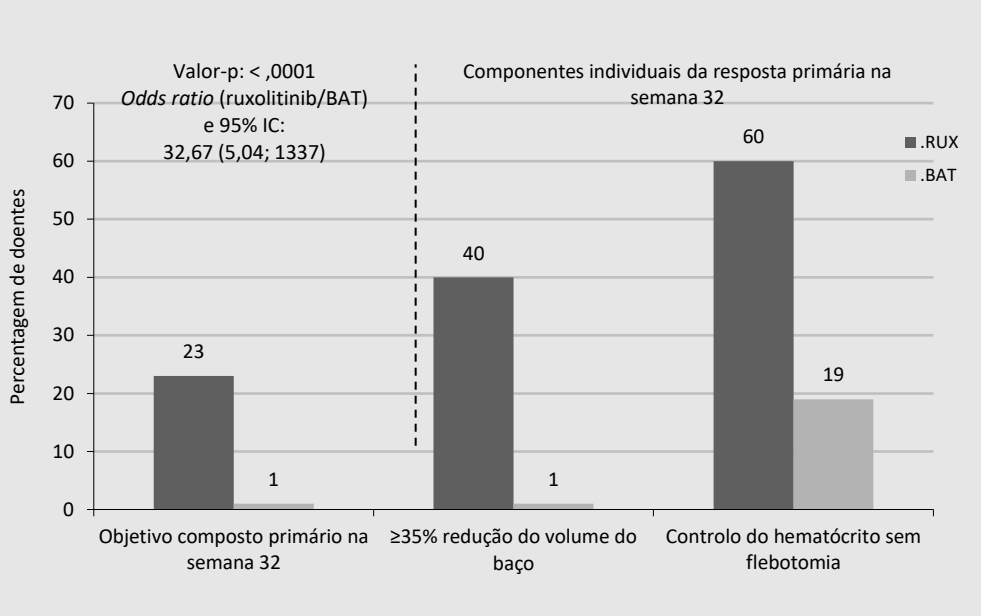
Os dados demográficos iniciais e as características da doença foram comparáveis entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade foi de 60 anos (variação de 33 a 90 anos). Os doentes no grupo ruxolitinib tinham diagnóstico de PV há uma média de 8,2 anos e tinham recebido anteriormente hidroxiureia durante uma média de aproximadamente 3 anos. A maioria dos doentes (> 80%) tinham recebido pelo menos duas flebotomias nas últimas 24 semanas antes do período de triagem para a inclusão no ensaio. Os dados comparativos respeitantes a sobrevivência a longo prazo e incidência de complicações da doença encontra-se em falta.

O objetivo primário composto foi a proporção de doentes que atingiram a ausência de elegibilidade para flebotomia (controlo HTC) e uma redução ≥ 35% do volume do baço face ao valor inicial na semana 32. A elegibilidade para flebomotomia foi definida como HTC confirmado de > 45%, ou seja, pelo menos 3 pontos percentuais maior do que HTC inicial ou HTC confirmado de > 48%, dependendo de qual foi menor. Os objetivos secundários chave incluíram a proporção de doentes que atingiu o objetivo primário e se manteve livre de progressão na semana 48, bem como a proporção de doentes que alcançaram a remissão hematológica completa na semana 32.

O estudo atingiu o seu objetivo principal e uma maior proporção de doentes no grupo de ruxolitinib alcançou o objetivo primário composto e cada um dos seus componentes individuais. Significativamente mais doentes tratados com ruxolitinib (23%) obtiveram uma resposta primária (p<0,0001) comparativamente com MTD (0,9%). O controlo do hematócrito foi conseguido em 60% dos doentes no grupo de ruxolitinib comparativamente com 18,8% no grupo de MTD e obteve-se uma redução ≥ 35% do volume do baço em 40% dos doentes no grupo ruxolitinib em comparação com 0,9% no grupo MTD (Figura 1).

Foram também atingidos ambos os objetivos secundários chave. A proporção de doentes que atingiram a remissão hematológica completa foi de 23,6% com ruxolitinib comparativamente com 8,0% com a MTD (p=0,0013) e a proporção de doentes que atingiram uma resposta primária duradoura na semana 48 foi de 20% com ruxolitinib e de 0,9% com a MTD (p<0,0001).

Figura 1 Doentes que atingiram o objetivo primário e componentes do objetivo primário na semana 32



A carga dos sintomas foi avaliada usando o índice total de sintomas MPN-SAF (ITS) no diário eletrónico do doente, que consistia em 14 perguntas. Na semana 32, 49% e 64% dos doentes tratados com ruxolitinib conseguiu uma redução ≥ 50% em ITS-14 e ITS-5, respetivamente, comparativamente com apenas 5% e 11% dos doentes em MTD.

A perceção do benefício do tratamento foi medida pelo questionário *Patient Global Impression of Change (PGIC*). 66% dos doentes tratados com ruxolitinib comparativamente com 19% dos tratados com MTD notificaram uma melhoria logo quatro semanas após o início do tratamento. A melhoria na perceção do benefício do tratamento também foi maior nos doentes tratados com ruxolitinib na semana 32 (78% *versus* 33%).

As análises adicionais do estudo RESPONSE para avaliar a duração da resposta foram realizadas na semana 80 e na semana 256 após aleatorização. Dos 25 doentes que atingiram a resposta primária na semana 32, 3 doentes progrediram na semana 80 e 6 doentes na semana 256. A probabilidade de terem mantido uma resposta desde a semana 32 até à semana 80 e à semana 256 foi 92% e 74%, respetivamente (ver Tabela 10).

Tabela 10 Durabilidade da resposta primária no estudo RESPONSE

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Resposta primária atingida na semana 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Doentes mantendo resposta primária	n/a	22/25	19/25
Probabilidade de manter a resposta primária	n/a	92%	74%
* De acordo com os critérios do objetivo primário composto para a resposta primária: ausência de elegibilidade para flebotomia (controlo do HCT) e uma redução no volume do baço ≥ 35% face ao inicial. n/a: não aplicável			

Um segundo estudo aleatorizado, aberto, controlado com ativo de fase 3b (RESPONSE 2) foi realizado em 149 doentes com PV que eram resistentes ou intolerantes a hidroxiureia mas sem esplenomegalia palpável. O objetivo primário, definido como a proporção de doentes que atingiram

controlo do HTC (ausência de elegibilidade para flebotomia) na semana 28, foi atingido (62,2% no grupo de ruxolitinib *versus* 18,7% no grupo de MTD). O objetivo secundário, definido como a proporção de doentes que atingirem remissão hematológica completa à semana 28, também foi atingido (23,0% no grupo de ruxolitinib *versus* 5,3% no grupo de MTD).

Doença do enxerto contra o hospedeiro
Dois estudos aleatorizados de fase 3, abertos, multicêntricos estudaram ruxolitinib em doentes com 12 anos de idade ou mais com DECH aguda (REACH2) e DECH crónica (REACH3) após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (aloTCE) e resposta insuficiente a corticosteroides e/ou outras terapêuticas sistémicas. A dose inicial de ruxolitinib foi 10 mg duas vezes por dia.

Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda
No estudo REACH2, 309 doentes com DECH aguda de grau II a IV, refratários a corticosteroides foram aleatorizados 1:1 para ruxolitinib ou MTD. Os doentes foram estratificados por gravidade da DECH aguda no momento da aleatorização. A refratariedade aos corticosteroides foi determinada quando os doentes progrediram após pelo menos 3 dias, não obtiveram resposta após 7 dias ou falharam a redução gradual do corticosteroide.

A MTD foi selecionada pelo investigador doente a doente e incluiu globulina antitimócito (ATG), fotoferese extracorpórea (ECP), células mesenquimais estromais (MSC), metotrexato de baixa dose (MTX), micofenolato de mofetil (MMF), inibidores mTOR (everolímus ou sirolímus), etanercept ou infliximab.

Para além de ruxolitinib ou da MTD, os doentes puderam receber tratamento de suporte padrão para transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, incluindo medicamentos anti-infecciosos e transfusões. O ruxolitinib foi adicionado à utilização contínua de corticosteroides e/ou inibidores da calcineurina (ICN), como ciclosporina ou tacrolímus e/ou terapêuticas corticosteroides tópicas ou inaladas, de acordo com as diretrizes institucionais.

Os doentes que receberam um tratamento sistémico anterior além de corticosteroides e ICN para a DECH aguda foram elegíveis para inclusão no estudo. Para além de corticosteroides e inibidores da calcineurina, foi permitida a manutenção de medicamentos sistémicos para a DECH aguda apenas se utilizada como profilaxia na DECH aguda (i.e. iniciadas antes do diagnóstico da DECH aguda) de acordo com a prática clínica comum.

Os doentes na MTD puderam transitar para ruxolitinib depois do dia 28 se cumprissem os seguintes critérios:
- Não atingiram o objetivo primário de acordo com a definição de resposta (resposta completa [RC] ou resposta parcial [RP]) ao dia 28; OU
- Perderam resposta posteriormente e cumpriram critério para progressão, resposta mista, ou ausência de resposta, necessitando de novo tratamento sistémico imunosupressor adicional para DECH aguda, E
- Não apresentavam sinais/sintomas de DECH crónica.

A redução de ruxolitinib foi permitida após a consulta do dia 56 nos doentes com resposta ao tratamento.

Os dados demográficos e as características iniciais da doença eram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade foi 54 anos (intervalo entre 12 a 73 anos). O estudo incluiu 2,9% de doentes adolescentes, 59,2% do sexo masculino e 68,9% de raça branca. A maioria dos doentes incluídos tinha doença maligna subjacente.

A gravidade da DECH nos grupos de ruxolitinib e MTD foi, respetivamente, grau II 34% e 34%, grau III 46% e 47% e grau IV 20% e 19%.

As razões para a resposta insuficiente dos doentes a corticosteroides nos grupos de Ruxolitinib Zentiva e de MTD foram i) incapacidade de atingir uma resposta após 7 dias de tratamento com corticosteroide

(46,8% e 40,6%, respetivamente), ii) incapacidade de reduzir gradualmente o corticosteroide (30,5% e 31,6%, respetivamente) ou iii) progressão da doença após 3 dias de tratamento (22,7% e 27,7%, respetivamente).

Entre todos os doentes, os órgãos mais frequentemente envolvidos na DECH aguda foram a pele (54,0%) e o trato gastrointestinal inferior (68,3%). Mais doentes no grupo de ruxolitinib tiveram DECH aguda com envolvimento da pele (60,4%) e fígado (23,4%), comparativamente com o grupo da MTD (pele: 47,7% e fígado: 16,1%).

As terapêuticas mais frequentemente utilizadas anteriormente em DECH aguda foram corticosteroides + ICN (49,4% no grupo de ruxolitinib e 49,0% no grupo de MTD).

O objetivo primário foi a taxa de resposta global (TRG) ao dia 28, definida como a proporção dos doentes em cada grupo com resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) sem necessidade de terapêuticas sistémicas adicionais para progressão prematura, resposta mista ou ausência de resposta com base na avaliação do investigador segundo os critérios de *Harris et al*. (2016).

O objetivo secundário principal foi a proporção dos doentes que atingiram a RC ou RP ao dia 28 e mantiveram uma RC ou RP ao dia 56.

O ensaio REACH2 atingiu o seu objetivo primário. A TRG ao dia 28 do tratamento foi superior no grupo de ruxolitinib (62,3%) comparativamente com o grupo da MTD (39,4%). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel p<0,0001, bilateral, *OR*: 2,64; 95% IC: 1,65; 4,22).

Houve também uma proporção maior de doentes com respostas completas no grupo de ruxolitinib (34,4%) comparativamente com o grupo da MTD (19,4%).

A TRG ao dia 28 foi 76% para DECH de grau II, 56% para DECH de grau III e 53% para DECH de grau IV no grupo de ruxolitinib e, 51% para DECH de grau II, 38% para DECH de grau III e 23% para DECH de grau IV no grupo da MTD.

Entre os não respondedores ao dia 28 nos grupos de ruxolitinib e da MTD, 2,6% e 8,4% tiveram progressão da doença, respetivamente.

Os resultados globais são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 Taxa de resposta global ao dia 28 no REACH2

	Ruxolitinib N=154		**MTD N=155**	
	n (%)	**IC 95%**	**n (%)**	**IC 95%**
Resposta global	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (IC 95%)	2,64 (1,65; 4,22)			
Valor-p (bilateral)	p<0,0001			
Resposta completa	53 (34,4)		30 (19,4)	
Resposta parcial	43 (27,9)		31 (20,0)	

O estudo atingiu o seu objetivo secundário principal com base na análise de dados primária. A TRG duradoura ao dia 56 foi 39,6% (IC 95%: 31,8; 47,8) no grupo de ruxolitinib e 21,9% (IC 95%: 15,7; 29,3) no grupo de MTD. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (*OR*: 2,38; IC 95%: 1,43; 3,94; p=0,0007). A proporção dos doentes com uma RC foi 26,6% no grupo de ruxolitinib *versus* 16,1% no grupo da MTD. No total, 49 doentes (31,6%) inicialmente aleatorizados para o grupo da MTD transitaram para o grupo de ruxolitinib.

Doença do enxerto contra o hospedeiro crónica
No estudo REACH3, 329 doentes com DECH crónica, moderada ou grave refratária a corticosteroides, foram aleatorizados 1:1 para ruxolitinib ou MTD. Os doentes foram estratificados por gravidade da DECH crónica no momento da aleatorização. A refratariedade aos corticosteroides foi determinada quando os doentes não obtiveram resposta ou tiveram progressão da doença após 7 dias, ou tiveram persistência da doença durante 4 semanas ou falharam a redução gradual de corticosteroides duas vezes.

A MTD foi selecionada pelo investigador doente a doente e incluiu fotoferese extracorpórea, metotrexato de baixa dose, micofenolato de mofetil, inibidores mTOR (everolímus ou sirolímus), infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib ou ibrutinib.

Para além de ruxolitinib ou da MTD, os doentes puderam receber tratamento de suporte padrão para transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, incluindo medicamentos anti-infeciosos e transfusões. A utilização contínua de corticosteroides e ICN como ciclosporina ou tacrolímus e terapêuticas corticosteroides tópicas ou inaladas, foram permitidos de acordo com as diretrizes institucionais.

Doentes que receberam um tratamento sistémico anterior além de corticosteroides e/ou ICN para a DECH crónica foram elegíveis para inclusão no estudo. Para além de corticosteroides e inibidores da calcineurina, foi permitida a manutenção de medicamentos sistémicos para a DECH crónica apenas se utilizada como profilaxia da DECH crónica (i.e. iniciadas antes do diagnóstico da DECH crónica) de acordo com a prática clínica comum.

Os doentes na MTD puderam transitar para ruxolitinib no dia 169 e posteriormente, devido a progressão da doença, resposta mista ou resposta inalterada, devido a toxicidade da MTD ou devido a agravamento da DECH crónica.

Desconhece-se a eficácia em doentes que transitaram de DECH aguda ativa para DECH crónica sem redução gradual de corticosteroides e qualquer tratamento sistémico. Desconhece-se a eficácia em DECH aguda ou crónica após perfusão de linfócitos de dador e em doentes que não toleraram tratamento com esteroides.

A redução gradual de ruxolitinib foi permitida após a consulta do dia 169.

Os dados demográficos e as características iniciais da doença eram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade foi 49 anos (intervalo 12 a 76 anos). O estudo incluiu 3,6% de doentes adolescentes, 61,1% do sexo masculino e 75,4% de raça branca. A maioria dos doentes incluídos tinha doença maligna subjacente.

A gravidade da DECH crónica refratária a corticosteroides ao diagnóstico foi equilibrada entre os dois grupos de tratamento, com 41% e 45% moderada, e 59% e 55% grave, no grupo de ruxolitinib e no grupo da MTD, respetivamente.

Os doentes com resposta insuficiente a corticosteroides no grupo de ruxolitinib e no grupo da MTD foram caracterizados por i) uma ausência de resposta ou progressão da doença após tratamento com corticosteroides durante pelo menos 7 dias a 1 mg/kg/dia de equivalentes de prednisona (37,6% e 44.5%, respetivamente), ii) persistência da doença após 4 semanas a 0,5 mg/kg/dia (35,2% e 25,6%), ou iii) dependência de corticosteroides (27,3% e 29,9%, respetivamente).

Entre todos os doentes, 73% e 45% tinham envolvimento da pele e pulmão no grupo de ruxolitinib, comparativamente com 69% e 41% no grupo da MTD.

As terapêuticas mais frequentemente utilizadas anteriormente em DECH crónica foram corticosteroides apenas (43% no grupo de ruxolitinib e 49% no grupo da MTD) e corticosteroides+ inibidores da calcineurina (41% doentes no grupo de ruxolitinib e 42% no grupo da MTD).

O objetivo primário foi a TGR ao dia 169, definida como a proporção dos doentes em cada grupo com uma RC ou uma RP sem necessidade de terapêuticas sistémicas adicionais para progressão prematura, resposta mista ou ausência de resposta com base na avaliação do investigador segundo os critérios dos *National Institutes of Health* (NIH).

Um objetivo secundário chave foi sobrevivência livre de falência (SLF), um objetivo composto definido por tempo até ao acontecimento, considerando o que ocorrer primeiro dos seguintes sintomas: i) recidiva ou recorrência de doença subjacente ou morte devida a doença subjacente, ii) mortalidade sem recidiva, ou iii) adição ou iniciação de uma outra terapêutica sistémica para DECH crónica.

O estudo REACH3 atingiu o seu objetivo primário. No momento da análise primária (data de *cut-off* dos dados: 08-Maio-2020), a TRG na semana 24 foi superior no grupo de ruxolitinib (49,7%) comparativamente com o grupo da MTD (25,6%). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (teste estratificado de Cochrane-Mantel-Haenszel p< 0,0001, bilateral *OR*: 2,99; IC 95% : 1,86; 4,80). Os resultados são apresentados na Tabela 12.

Entre os não respondedores ao dia 169 nos grupo de ruxolitinib e da MTD, 2,4% e 12,8% tiveram progressão da doença, respetivamente.

Tabela 12 Taxa de resposta global no dia 169 no REACH3

	Ruxolitinib N=165		**MTD N=164**	
	n (%)	**95% IC**	**n (%)**	**95% IC**
Resposta global	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (IC 95%)	2,99 (1,86; 4,80)			
Valor-p (bilateral)	p<0,0001			
Resposta completa	11 (6,7)		5 (3,0)	
Resposta parcial	71 (43,0)		37 (22,6)	

O objetivo secundário chave, SLF, demonstrou uma redução do risco com significado estatístico de 63% de ruxolitinib *versus* MTD (*HR*: 0,370; IC 95%: 0,268: 0,510, p< 0,0001). Aos 6 meses, a maioria dos acontecimentos de sobrevivência livre de falência foram "adição ou início de outra terapêutica sistémica para DECH crónica" (a probabilidade deste acontecimento foi 13,4% *vs.* 48,5% para os grupos de ruxolitinib e de MTD, respetivamente). Os resultados de "recidiva da doença subjacente" e mortalidade não relacionada com recidiva (MNRR) foram 2,46% *vs.* 2,57% e 9,19% *vs.* 4,46%, nos grupos de ruxolitinib e de MTD, respetivamente. Não se observou diferença nas incidências cumulativas entre os grupos de tratamento focando apenas na MNRR.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência que contém ruxolitinib em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento da MF e PV. Em doentes pediátricos com mais de 2 anos de idade com DECH, a segurança e eficácia de ruxolitinib são suportadas pela evidência dos estudos aleatorizados de fase 3 REACH2 e REACH3 e dos estudos abertos, de grupo único, de fase 2 REACH4 e REACH5 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). O desenho de grupo único não isola a contribuição de ruxolitinib para a eficácia global.

Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda
No REACH4, 45 doentes pediátricos com DECH aguda de grau II a IV foram tratados com ruxolitinib e corticosteroides +/– ICN para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética de ruxolitinib. Os doentes foram incluídos em 4 grupos, com base na idade (Grupo 1 [≥12 anos a <18 anos, N=18], Grupo 2 [≥6 anos a <12 anos, N=12], Grupo 3 [≥2 anos a <6 anos, N=15] e Grupo 4 [≥28 dias a <2 anos, N=0]). As doses testadas foram 10 mg duas vezes por dia para o Grupo 1, 5 mg duas vezes por dia para o Grupo 2 e 4 mg/ m^2 duas vezes por dia para o Grupo 3 e os doentes foram tratados

durante 24 semanas ou até descontinuação. ruxolitinib foi administrado quer como um comprimido de 5 mg ou uma cápsula/solução oral para doentes pediátricos <12 anos.

Os doentes foram incluídos com estado de doença refratária a esteroides ou sem tratamento prévio. Os doentes foram considerados refratários a esteroides de acordo com os critérios institucionais ou por decisão do médico em caso de indisponibilidade de critérios institucionais e foi permitido terem recebido não mais do que um tratamento sistémico para a DECH aguda adicional para além dos corticosteroides. Os doentes foram considerados como não tendo tratamento prévio se não tivessem recebido nenhum tratamento sistémico para a DECH aguda (exceto num máximo de 72 horas antes da terapêutica sistémica de corticosteroides com metilprednisolona ou equivalente após o início da DECH aguda). Para além de ruxolitinib, os doentes foram tratados com corticosteroides sistémicos e/ou ICN (ciclosporina ou tacrolímus) e também foram permitidas terapêuticas corticosteroides tópicas de acordo com as diretrizes institucionais. No REACH4, 40 doentes (88,9%) receberam ICN concomitantemente. Os doentes também podiam ter recebido cuidados de suporte padrão para o transplante de células estaminais alogénicas, incluindo medicamentos anti-infeciosos e apoio transfusional. ruxolitinib seria descontinuado em caso de ausência de resposta ao tratamento da DECH aguda ao dia 28.

Foi permitido o ajuste de dose de ruxolitinib após a visita do dia 56.

Os doentes do sexo masculino e feminino representavam 62,2% (n=28) e 37,8% (n=17) dos doentes, respetivamente. No total, 27 doentes (60,0%) apresentavam malignidade subjacente, mais frequentemente leucemia (26 doentes, 57,8%). Entre os 45 doentes pediátricos incluídos no REACH4, 13 (28,9%) tinham DECH aguda sem tratamento prévio e 32 (71,1%) tinham DECH aguda refratária a esteroides: No início 64,4% dos doentes tinha DECH aguda de grau II, 26,7% tinha de grau III e 8,9% tinha de grau IV.

A taxa de resposta global (TRG) ao dia 28 (objetivo primário de eficácia) no REACH4 foi de 84,4% (IC 90%: 72,8; 92,5) em todos os doentes, com RC em 48,9% dos doentes e RP em 35,6% dos doentes. No que respeita o estado de tratamento prévio, a TRG ao dia 28 foi 90,6% em doentes refratários aos esteroides (RE).

A taxa de TRG duradoura ao dia 56 (objetivo chave secundário) avaliado através da proporção de doentes que atingiram uma RC ou RP ao dia 28 e mantiveram uma RC ou RP ao dia 56 foi 66,7% em todos os doentes no REACH4, e 68,8% em doentes RE.

Doença do enxerto contra hospedeiro crónica
No REACH5, 45 doentes pediátricos com DECH crónica moderada ou grave foram tratados com ruxolitinib e corticosteroides +/– ICN para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética do tratamento com ruxolitinib. Os doentes foram incluídos em 4 grupos, com base na idade (Grupo 1 [≥12 anos a <18 anos, N=22], Grupo 2 [≥6 anos a <12 anos, N=16], Grupo 3 [≥2 anos a <6 anos, N=7] e Grupo 4 [≥28 dias a <2 anos, N=0]). As doses testadas foram 10 mg duas vezes por dia para o Grupo 1, 5 mg duas vezes por dia para o Grupo 2 e 4 mg/m^2 duas vezes por dia para o Grupo 3 e os doentes foram tratados durante 39 ciclos/156 semanas ou até descontinuação. ruxolitinib foi administrado quer como um comprimido de 5 mg ou uma solução oral para doentes pediátricos <12 anos.

Os doentes foram incluídos tanto com status refratário a esteroides ou sem tratamento anterior. Os doentes foram considerados refratários a esteroides de acordo com os critérios institucionais ou por decisão do médico no caso de indisponibilidade de critérios institucionais e foi permitido terem recebido tratamento sistémico adicional para o tratamento de DECH crónica para além de corticosteroides. Os doentes foram considerados como não tendo tratamento prévio se não tivessem recebido qualquer tratamento sistémico para a DECH crónica anteriormente (exceto num máximo de 72 horas antes da terapêutica sistémica de corticosteroides com metilprednisolona ou equivalente após o início da DECH crónica). Para além de ruxolitinib, os doentes continuaram a tomar corticosteroides sistémicos e/ou ICN (ciclosporina ou tacrolímus) e também foram permitidas terapêuticas corticosteroides tópicas de acordo com as diretrizes institucionais. No REACH5, 23 doentes (51,1%)

receberam ICN concomitantemente. Os doentes também poderiam ter recebido cuidados de suporte padrão para transplante alogénico de células estaminais incluindo medicamentos anti-infeciosos e apoio transfusional. Ruxolitinib seria descontinuado em caso de ausência de resposta ao tratamento da DECH crónica ao dia 169.

Era permitido ajuste de dose de ruxolitinib após a consulta do dia 169.

Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino representavam 64,4% (n=29) e 35,6% (n=16), respetivamente, com 30 doentes (66,7%) com antecedente de doença pré-transplante de malignidade subjacente, mais frequentemente leucemia (27 doentes, 60%).

Dos 45 doentes pediátricos incluídos no REACH5, 17 (37,8%) eram doentes com DECH crónica sem tratamento prévio e 28 (62,2%) eram doentes com DECH crónica RE. A doença foi grave em 62,2% dos doentes e moderada em 37,8% dos doentes. Trinta e um (68,9%) doentes tiveram envolvimento cutâneo, dezoito (40%) tiveram envolvimento da mucosa bocal, e catorze (31,1%) tiveram envolvimento pulmonar.

A TRG ao dia 169 (objetivo primário de eficácia) foi 40% (IC 90%: 27,7; 53,3) em todos os doentes pediátricos do REACH5; e 39,3% nos doentes RE.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Ruxolitinib é um composto da classe 1 do Sistema de Classificação de Biofármacos (BCS), com elevada permeabilidade, elevada solubilidade e rápida dissolução. Em estudos clínicos, ruxolitinib é rapidamente absorvido após administração oral com concentração plasmática máxima (C_{max}) atingida aproximadamente 1 hora após administração. Com base num estudo de equilíbrio de massa no ser humano, a absorção oral de ruxolitinib, assim ruxolitinib ou metabolitos formados após efeito de primeira passagem é 95% ou superior. C_{max} média de ruxolitinib e exposição total (AUC) aumentou proporcionalmente ao longo de um intervalo de dose única de 5 a 200 mg. Não houve nenhuma alteração clínicamente relevante na farmacocinética de ruxolitinib face à administração com uma refeição de elevado teor de gordura. A C_{max} média foi moderadamente reduzida (24%) enquanto a AUC média foi praticamente inalterada (aumento 4%) face à administração com refeição de elevado teor de gordura.

Distribuição

O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é aproximadamente 75 litros em doentes com MF e PV, 67,5 litros em adolescentes e adultos com DECH aguda e 60,9 litros em adolescentes e adultos com DECH crónica. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é aproximadamente 30 litros em doentes pediátricos com DECH aguda ou crónica e com uma área de superfície corporal (ASC) inferior a 1 m^2. Em concentrações clinicamente relevantes de ruxolitinib, a ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é aproximadamente de 97%, sobretudo à albumina. Um estudo autoradiográfico de corpo inteiro em ratos mostrou que ruxolitinib não atravessa a barreira hemato-encefálica.

Biotransformação

Ruxolitinib é metabolizado principalmente pela CYP3A4 (< 50%) com contribuição adicional da CYP2C9. O composto original é a entidade predominante no plasma humano, representando aproximadamente 60% dos produtos relacionados com o fármaco em circulação. Estão presentes dois metabolitos ativos importantes no plasma representando 25% e 11% da AUC do original. Estes metabolitos possuem metade a um quinto da atividade farmacológica relacionada com o JAK original. A soma total de todos os metabolitos ativos contribui para 18% da farmacodinâmica global de ruxolitinib. Em concentrações clinicamente relevantes, ruxolitinib não inibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 e não é um indutor potente de CYP1A2,

CYP2B6 ou CYP3A4 com base em estudos *in vitro*. Dados *in vitro*, indicam que ruxolitinib pode inibir a gp-p e a BCRP.

Eliminação

Ruxolitinib é sobretudo eliminado através de metabolização. A semivida de eliminação média de ruxolitinib é aproximadamente de 3 horas. Após administração de uma dose oral única de ruxolitinib marcado com [^{14}C] em indivíduos adultos saudáveis, a eliminação foi predominantemente através de metabolização, com 74% da radioatividade excretada na urina e 22% através das fezes. A substância original inalterada representou menos de 1% da radioatividade total excretada.

Linearidade/não linearidade

A proporcionalidade da dose foi demonstrada em estudos de dose única e de dose múltipla.

Populações especiais

Efeitos da idade, sexo ou raça
Com base em estudos em indivíduos saudáveis, não se observaram diferenças relevantes na farmacocinética de ruxolitinib relativamente ao sexo e raça.

Farmacocinética populacional
Numa avaliação farmacocinética populacional de doentes com MF, não houve relação aparente entre a depuração oral e a idade ou raça do doente. A depuração oral prevista foi 17,7 l/h em mulheres e 22,1 l/h em homens, com 39% de variabilidade entre indivíduos em doentes com MF. A depuração foi de 12,7 l/h em doentes com PV, com uma variabilidade entre indivíduos de 42% e sem relação aparente entre a depuração oral e género, idade do doente ou raça, com base numa avaliação farmacocinética da população em doentes com PV. A depuração foi de 10,4 l/h em doentes adolescentes e adultos com DECH aguda e 7,8 l/h em doentes adolescentes e adultos com DECH crónica, com uma variabilidade entre indivíduos de 49%. Em doentes pediátricos com DECH aguda ou crónica com uma ASC inferior a 1 m^2, a depuração foi entre 6,5 e 7 l/h. Não houve relação aparente entre a depuração oral e o sexo, idade do doente ou raça, com base numa análise farmacocinética da população de doentes com DECH. Com uma dose de 10 mg duas vezes por dia, a exposição foi superior em doentes com DECH com ASC baixa. Em indivíduos com uma ASC de 1 m^2, 1,25 m^2 e 1,5 m^2, a exposição média prevista (AUC) foi respetivamente 31%, 22% e 12% mais alta do que a de um adulto típico (1,79 m^2).

População pediátrica
A farmacocinética de ruxolitinib em doentes pediátricos com< 18 anos de idade com MF e PV não foi estabelecida.

Tal como em doentes adultos com DECH, ruxolitinib foi rapidamente absorvido após administração oral em doentes pediátricos com DECH. As dosagens, em crianças entre 6 e 11 anos de idade, de 5 mg duas vezes por dia atingiram uma exposição comparável à de uma dose de 10 mg duas vezes por dia em adolescentes e adultos com DECH aguda e crónica, confirmando a abordagem implementada de correspondência de exposições assumidas por extrapolação. Em crianças entre 2 e 5 anos de idade com DECH aguda e crónica, a abordagem de correspondência de exposições sugeriu uma dose de 8 mg/m^2 duas vezes por dia.

Ruxolitinib não foi ainda avaliado em doentes pediátricos com DECH aguda ou crónica com menos de 2 anos de idade, assim a modelação tendo em consideração os aspetos relacionados com a idade em doentes mais jovens tem sido utilizada para prever a exposição nestes doentes, com base nos dados de doentes adultos.

Com base numa análise farmacocinética populacional agrupada em doentes pediátricos com DECH aguda ou crónica, a depuração de ruxolitinib diminuiu com a diminuição da ASC. Após correção do

efeito da ASC, outros fatores demográficos, como a idade, o peso corporal e o índice de massa corporal, não tiveram efeitos clinicamente significativos na exposição de ruxolitinib.

Compromisso renal
A função renal foi determinada utilizando o método da Alteração da Dieta na Doença Renal (*Modification of Diet in Renal Disease-MDRD*) e da creatinina urinária. Após a administração de uma dose única de 25 mg de ruxolitinib, a exposição de ruxolitinib foi semelhante em indivíduos com vários graus de compromisso renal e em indivíduos com função renal normal. Contudo, os valores plasmáticos da AUC dos metabolitos de ruxolitinib tenderam a aumentar com maior gravidade de compromisso renal, e foram mais acentuadamente aumentados em indivíduos com compromisso renal grave. Desconhece-se se o aumento de exposição aos metabolitos representa uma questão de segurança. Recomenda-se uma modificação da dose em doentes com compromisso renal grave e doença renal em fase terminal após cada sessão de hemodiálise (ver secção 4.2). A administração apenas nos dias de diálise reduz a exposição aos metabolitos mas também o efeito farmacocinético especialmente nos dias entre a diálise.

Compromisso hepático
Após uma administração única de 25 mg ruxolitinib em doentes com níveis variados de compromisso hepático, a AUC média de ruxolitinib aumentou em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave em 87%, 28% e 65%, respetivamente, comparativamente com doentes com função hepática normal. Não se verificou uma clara relação entre a AUC e o grau de compromisso hepático baseado na classificação de Child-Pugh. A semi-vida da eliminação terminal foi prolongada em doentes com compromisso hepático comparativamente com indivíduos de controlo saudáveis (4,1 a 5,0 horas *versus* 2,8 horas). Recomenda-se uma redução da dose de aproximadamente 50% em doentes com MF e PV com compromisso hepático (ver secção 4.2).

Em doentes com DECH com compromisso hepático não relacionado com a DECH, a dose inicial de ruxolitinib deve ser reduzida em 50%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ruxolitinib foi avaliado em estudos de segurança farmacológica, toxicidade repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução e num estudo de carcinogenicidade. Os órgãos-alvo associados com a ação farmacológica de ruxolitinib em estudos de administração repetida incluem a medula óssea, o sangue periférico e tecidos linfoides. Foram observadas infeções em cães, geralmente associadas com a imunosupressão. Observou-se, como acontecimento adverso, descida da pressão arterial juntamente com aumento da frequência cardíaca num estudo com telemetria em cães e uma diminuição no volume por minuto num estudo da área respiratória em ratos. As margens (com base na C_{max} não ligada) no nível sem efeito adverso em estudos em cães e ratos foram 15,7 vezes e 10,4 vezes maiores, respetivamente, do que na dose máxima recomendada para o ser humano de 25 mg duas vezes por dia. Não se observaram efeitos numa avaliação dos efeitos neurofarmacológicos de ruxolitinib.

Em estudos com ratos juvenis, a administração de ruxolitinib resultou em efeitos sobre o crescimento e dimensões ósseas. Observou-se redução no crescimento ósseo com doses ≥ 5 mg/kg/dia quando o tratamento começou no dia 7 após o nascimento (comparável com um ser humano recém nascido) e com ≥ 15 mg/kg/dia quando o tratamento começou nos dias 14 ou 21 após o nascimento (comparável com uma criança, 1–3 anos). Foram observadas fraturas e terminação precoce em ratos com doses ≥ 30 mg/kg/dia quando o tratamento foi iniciado no dia 7 após o nascimento. Com base na AUC não ligada, a exposição a NOAEL (*no observed adverse effect level*) em ratos juvenis tratados logo no dia 7 após o nascimento foi 0,3 vezes a de doentes adultos com 25 mg duas vezes por dia, enquanto ocorreu redução do crescimento ósseo e fraturas com exposições que foram 1,5 e 13 vezes as de doentes adultos com 25 mg duas vezes por dia, respetivamente. Os efeitos foram geralmente mais graves quando a administração foi iniciada mais cedo no período pós natal. Para além do desenvolvimento ósseo, os efeitos de ruxolitinib em ratos juvenis foram semelhantes aos dos ratos adultos. Os ratos juvenis são mais sensíveis do que os ratos adultos à toxicidade de ruxolitinib.

Ruxolitinib diminuiu o peso fetal e aumentou as perdas pós-implantação em estudos em animais. Não houve evidência de efeito teratogénico em ratos e coelhos. Contudo, as margens de exposição comparativamente com a dose clínica mais elevada foram baixas e os resultados têm portanto relevância limitada para o ser humano. Não se observaram efeitos na fertilidade. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, observou-se um ligeiro aumento do período de gestação, um número reduzido de locais de implantação, bem como do número de cachorros nascidos. Nos cachorros, observou-se uma redução do peso corporal médio inicial e um período curto de ganho de peso corporal médio reduzido. Em ratos fêmeas lactantas, ruxolitinib e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite com uma concentração 13 vezes maior do que a concentração plasmática materna. Ruxolitinib não foi mutagénico ou clastogénico. Ruxolitinib não foi carcinogénico no modelo de rato transgénico Tg.rasH2.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose monohidratada
Celulose, microcristalina
Povidona K-30
Glicolato de amido sódico
Hidroxipropilcelulose
Sílica, coloidal anidra
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters ou blisters destacáveis de dose unitária de PVC/PCTFE/PVC-Alumínio.

- Embalagens contendo 14, 20, 56 ou 196 comprimidos ou embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos em blisters.
- Embalagens contendo 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ou 196 × 1 comprimidos ou embalagens múltiplas contendo 168 × 1 (3 embalagens de 56 × 1) comprimidos em blisters destacáveis de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
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 comprimidos
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 comprimidos
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 comprimidos
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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos.
Embalagem múltipla: 168 × 1 (3 embalagens de 56 × 1) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

56 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.
56 × 1 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/007 56 comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
ruxolitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom





INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos.
Embalagem múltipla: 168 × 1 (3 embalagens de 56 × 1) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

56 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.
56 × 1 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/017 56 comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
ruxolitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom





INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos.
Embalagem múltipla: 168 × 1 (3 embalagens de 56 × 1) comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

56 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.
56 × 1 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/027 56 comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
ruxolitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom





INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos.
Embalagem múltipla: 168 × 1 (3 embalagens de 56 × 1) comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

56 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.
56 × 1 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2076/037 56 comprimidos (embalagem múltipla)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 comprimidos (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ruxolitinib zentiva 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos
ruxolitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom





B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- A informação deste folheto é para si ou para o seu filho – mas no folheto apenas estará dirigida a si.

O que contém este folheto:

1. O que é Ruxolitinib Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ruxolitinib Zentiva
3. Como tomar Ruxolitinib Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ruxolitinib Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ruxolitinib Zentiva e para que é utilizado

Ruxolitinib Zentiva contém a substância ativa ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva é utilizado no tratamento de doentes adultos com mielofibrose, uma forma rara de cancro do sangue.

Ruxolitinib Zentiva é também utilizado no tratamento de doentes adultos com policitemia vera que são resistentes ou intolerantes à hidroxiureia.

Ruxolitinib Zentiva é também utilizado para tratar:
- crianças com idade igual ou superior a 28 dias e adultos com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda.
- crianças com idade igual ou superior a 6 meses e adultos com DECH crónica.

Existem duas formas de DECH: uma forma inicial chamada DECH aguda que geralmente se desenvolve logo após o transplante e que pode afetar a pele, o fígado e o trato gastrointestinal, e uma forma chamada DECH crónica, que se desenvolve mais tarde, geralmente semanas a meses após o transplante. Praticamente qualquer órgão pode ser afetado pela DECH crónica.

Como funciona Ruxolitinib Zentiva

O aumento do baço é uma das características da mielofibrose. A mielofibrose é um distúrbio da medula óssea no qual a medula óssea é substituída por fibrose (cicatriz). A medula óssea anormal já não consegue produzir células sanguíneas normais suficientes e como consequência o baço torna-se significativamente aumentado. Ao bloquear a ação de determinadas enzimas (denominadas *Janus-Associated Kinases*), Ruxolitinib Zentiva pode reduzir o volume do baço em doentes com mielofibrose e aliviar sintomas como febre, suores noturnos, dor nos ossos e perda de peso em doentes com

mielofibrose. Ruxolitinib Zentiva pode ajudar a reduzir o risco de complicações sanguíneas ou vasculares graves.

Policitemia vera é um distúrbio da medula óssea, em que a medula produz demasiados glóbulos vermelhos. Como resultado do aumento dos glóbulos vermelhos o sangue torna-se mais espesso. Ruxolitinib Zentiva pode aliviar os sintomas, diminuir o tamanho do baço e do volume de glóbulos vermelhos no sangue produzidos por doentes com policitemia vera através do bloqueio seletivo das enzimas denominadas Janus Quinases Associadas (JAK1 e JAK2), reduzindo assim potencialmente o risco de complicações sanguíneas graves ou complicações vasculares.

A doença do enxerto contra o hospedeiro é uma complicação que ocorre após transplante quando células específicas (células T) no enxerto do dador (p. ex. medula óssea) não reconhecem as células/órgãos do hospedeiro e os atacam. Ao bloquear seletivamente as enzimas chamadas *Janus-Associated Kinases* (JAK1 e JAK2), Ruxolitinib Zentiva reduz os sinais e sintomas das formas aguda e crónica da doença do enxerto contra o hospedeiro, levando à melhoria da doença e à sobrevivência das células transplantadas.

Se tiver quaisquer questões sobre como funciona Ruxolitinib Zentiva ou porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ruxolitinib Zentiva

Siga todas as instruções do seu médico cuidadosamente. Estas podem ser diferentes da informação geral contida neste folheto.

Não tome Ruxolitinib Zentiva
- se tem alergia ao ruxolitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida ou a amamentar (ver secção 2 “Gravidez, amamentação e contraceção”).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ruxolitinib Zentiva se:
- tem alguma infeção. Pode ser necessário tratar a infeção antes de começar a tomar Ruxolitinib Zentiva.
- alguma vez teve tuberculose ou esteve em contacto próximo com alguém com tuberculose ou que tivesse tido tuberculose. O seu médico pode efetuar testes para verificar se tem tuberculose ou quaisquer outras infeções.
- já teve hepatite B.
- tem problemas de rins ou tem ou alguma vez teve problemas de fígado porque o seu médico pode ter de prescrever uma dose diferente de Ruxolitinib Zentiva.
- já teve cancro, em particular cancro de pele.
- tem ou tiver tido problemas de coração.
- tem 65 anos de idade ou mais. Doentes com 65 anos de idade ou mais podem ter um risco aumentado de problemas de coração, incluindo ataque cardíaco, e alguns tipos de cancro.
- é fumador ou foi fumador no passado.

Fale com o seu médico ou farmacêutico durante o tratamento com Ruxolitinib Zentiva se:
- tiver febre, arrepios ou outros sintomas de infeções.
- tiver tosse crónica com expetoração com sangue, febre, suores noturnos e perda de peso (estes podem ser sinais de tuberculose).
- tiver algum dos seguintes sintomas ou se alguém próximo notar que tem algum destes sintomas: confusão ou dificuldade em raciocinar, perda de equilíbrio ou dificuldade em andar, descoordenação, dificuldade em falar, perda de força ou fraqueza num dos lados do corpo, visão turva e/ou perda de visão. Estes podem ser sinais de uma infeção cerebral grave e o seu médico pode sugerir mais testes e acompanhamento.
- desenvolver erupção na pele dolorosa com bolhas (estes são sinais de zona).

- notar quaisquer alterações na pele. Estas podem necessitar de observação adicional, dado que têm sido notificados certos tipos de cancro de pele (não melanoma).
- sentir falta de ar repentina ou dificuldade em respirar, dor no peito ou dor na parte superior das costas, inchaço das pernas ou dos braços, dor nas pernas ou sensibilidade, vermelhidão ou descoloração nas pernas ou nos braços, pois podem ser sinais de coágulos sanguíneos nas veias.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não se destina a ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos, que têm a doença mielofibrose ou policitemia vera porque não foi estudado neste grupo de idades.

Para o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro, ruxolitinib pode ser utilizado em doentes com 28 dias de idade ou mais. Doentes que não consigam engolir comprimidos inteiros, devem utilizar uma forma farmacêutica diferente adequada à sua idade. Poderão estar disponíveis outros medicamentos que contenham ruxolitinib na forma de solução oral.

Outros medicamentos e Ruxolitinib Zentiva
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Enquanto estiver a tomar Ruxolitinib Zentiva não deve nunca começar a tomar um novo medicamento sem primeiro verificar com o médico que lhe prescreveu Ruxolitinib Zentiva. Isto inclui medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos à base de plantas ou medicamentos alternativos.

É especialmente importante que mencione os medicamentos contendo qualquer uma das seguintes substâncias ativas, dado que o seu médico pode ter de ajustar a dose de Ruxolitinib Zentiva:
- Alguns medicamentos utilizados para tratar infeções:
    - medicamentos para tratar doenças fúngicas (tais como cetoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol e voriconazol).
    - antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas (antibióticos tais como claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina ou eritromicina).
    - medicamentos para tratar infeções virais, incluindo infeção VIH/SIDA (tais como amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).
    - medicamentos para tratar hepatite C (boceprevir, telaprevir).
- Um medicamento para tratar a depressão (nefazodona).
- Medicamentos para tratar a tensão arterial alta (hipertensão) e aperto, peso ou dor no peito (angina de peito crónica) (mibefradil ou diltiazem).
- Um medicamento para tratar a azia (cimetidina).
- Um medicamento para tratar doença cardíaca (avasimiba).
- Medicamentos utilizados para parar convulsões ou ataques (fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital e outros antiepiléticos).
- Medicamentos utilizados para tratar a tuberculose (rifabutina ou rifampicina).
- Um medicamento à base de plantas utilizado no tratamento da depressão (hipericão (*Hypericum perforatum*)).

Fale com o seu médico caso não tenha a certeza se o que está acima se aplica a si.

Gravidez, amamentação e contraceção

Gravidez
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
- Não tome Ruxolitinib Zentiva durante a gravidez (ver secção 2 “Não tome Ruxolitinib Zentiva”).

Amamentação
- Não amamente enquanto está a tomar Ruxolitinib Zentiva (ver secção 2 “Não tome Ruxolitinib Zentiva”). Peça aconselhamento ao seu médico.

Contraceção
- Tomar Ruxolitinib Zentiva não está recomendado para mulheres que podem engravidar e que não utilizam métodos contracetivos. Fale com o seu médico sobre como utilizar métodos contracetivos adequados para evitar engravidar durante o tratamento com Ruxolitinib Zentiva.
- Fale com o seu médico se engravidar enquanto utiliza Ruxolitinib Zentiva.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Se sentir tonturas depois de tomar Ruxolitinib Zentiva, não conduza veículos ou utilize máquinas.

Ruxolitinib Zentiva contém lactose e sódio
Ruxolitinib Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Ruxolitinib Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de iniciar o tratamento com Ruxolitinib Zentiva e durante o tratamento, o seu médico irá realizar análises ao sangue para determinar a melhor dose, para ver se está a responder ao tratamento e se Ruxolitinib Zentiva está a ter algum efeito indesejável. O seu médico pode ter de ajustar a dose ou parar o tratamento. O seu médico irá verificar cuidadosamente se tem quaisquer sinais ou sintomas de infeção antes de iniciar e durante o tratamento com Ruxolitinib Zentiva.

Mielofibrose
- Adultos: A dose inicial recomendada em mielofibrose é 5 a 20 mg duas vezes por dia. A dose máxima é 25 mg duas vezes por dia.

Policitemia vera
- Adultos: A dose inicial recomendada em policitemia vera é 10 mg duas vezes por dia. A dose máxima é 25 mg duas vezes por dia.

Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crónica
- Crianças com 6 anos a menos de 12 anos de idade: A dose inicial recomendada é 5 mg duas vezes por dia.
- Crianças com 12 anos e mais velhas e adultos: A dose inicial recomendada é 10 mg duas vezes por dia.

Poderão estar disponíveis outros medicamentos que contêm ruxolitinib na forma de solução oral para crianças com menos de 6 anos de idade e para doentes que tenham dificuldade em engolir o comprimido inteiro.

Deve tomar Ruxolitinib Zentiva todos os dias à mesma hora, com ou sem alimentos.

O seu médico irá sempre dizer-lhe exatamente quantos comprimidos de Ruxolitinib Zentiva deve tomar.

Deve continuar a tomar Ruxolitinib Zentiva durante o tempo que o seu médico recomendar.

Se tomar mais Ruxolitinib Zentiva do que deveria
Se acidentalmente tomar mais Ruxolitinib Zentiva do que o seu médico prescreveu, contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Ruxolitinib Zentiva
Se se esquecer de tomar Ruxolitinib Zentiva tome simplesmente a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos indesejáveis de Ruxolitinib Zentiva é ligeira a moderada e geralmente desaparece após uns dias ou umas semanas de tratamento.

Mielofibrose e policitemia vera

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

Contacte imediatamente um médico antes de tomar a próxima dose programada se sentir os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- qualquer sinal de hemorragia no estômago ou intestino, tais como fezes de cor negra ou ensanguentadas ou vómitos com sangue
- hematomas e/ou hemorragias inesperadas, cansaço pouco habitual, falta de ar durante o exercício ou em descanso, palidez da pele pouco habitual ou infeções frequentes – possíveis sintomas de distúrbios sanguíneos
- erupção na pele dolorosa com bolhas – possíveis sintomas de zona (*herpes zoster*)
- febre, arrepios ou outros sintomas de infeções
- nível baixo de glóbulos vermelhos (a*nemia*), nível baixo de glóbulos brancos (*neutropenia*) ou nível baixo de plaquetas (*trombocitopenia*)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- qualquer sinal de hemorragia no cérebro, tal como uma alteração do nível de consciência, dor de cabeça persistente, dormência, formigueiro, fraqueza ou paralisia

Outros efeitos indesejáveis
Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes listados abaixo. Se sentir estes efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- nível alto de colesterol ou gordura no sangue (*hipertrigliceridemia*)
- resultados analíticos da função hepática anómalos
- tonturas
- dor de cabeça
- infecções do trato urinário
- aumento de peso
- febre, tosse, dificuldade em respirar ou respiração dolorosa, pieira, dor no peito a respirar – possíveis sintomas de pneumonia
- tensão arterial alta (*hipertensão*), que também pode ser a causa de tonturas e dores de cabeça
- prisão de ventre
- nível alto de lipase no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- número reduzido dos três tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, e plaquetas (*pancitopenia*)
- gases (*flatulência*)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- tuberculose
- recorrência de infeção de hepatite B (que pode causar amarelecimento da pele e dos olhos, urina de cor castanho-escuro, dor no lado direito do estômago, febre e sensação de náuseas ou enjoos).

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

Contacte imediatamente um médico antes de tomar a próxima dose programada se sentir os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- sinais de infeções com febre associada com:
  - dor muscular, vermelhidão da pele, e/ou dificuldade em respirar (infeção por *citomegalovírus*)
  - dor ao urinar (infeção do trato urinário)
  - frequência cardíaca acelerada, confusão e respiração acelerada (*sépsis*, que é uma condição associada a uma infeção e inflamação generalizada)
- infeções frequentes, febre, arrepios, dor de garganta ou aftas na boca
- hemorragias ou hematomas espontâneos – possíveis sintomas de trombocitopenia que é provocada por nível baixo de plaquetas no sangue

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- dor de cabeça
- tensão arterial alta (*hipertensão*)
- resultados de análises ao sangue alteradas, incluindo:
  - nível elevado de lipase e/ou amilase
  - nível elevado de colesterol
  - função do fígado alterada
  - aumento de uma enzima muscular (aumento da creatina fosfoquinase no sangue)
  - aumento do nível de creatinina, uma enzima que pode indicar que os seus rins não estão a funcionar devidamente
  - nível baixo dos três tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (*pancitopenia*)
- sensação de enjoo (náuseas)
- cansaço, fadiga, palidez – possíveis sintomas de anemia que é provocada por nível baixo de glóbulos vermelhos

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- febre, dor muscular, dor ou dificuldade em urinar, visão turva, tosse, constipação ou dificuldade em respirar – possíveis sintomas de infeção com vírus BK
- aumento de peso
- obstipação

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ruxolitinib Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no blister após "EXP".

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ruxolitinib Zentiva
- A substância ativa de Ruxolitinib Zentiva é ruxolitinib.
- Cada comprimido de 5 mg de Ruxolitinib Zentiva contém 5 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 10 mg de Ruxolitinib Zentiva contém 10 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 15 mg de Ruxolitinib Zentiva contém 15 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 20 mg de Ruxolitinib Zentiva contém 20 mg de ruxolitinib.
- Os outros componentes são: lactose monohidratada; celulose microcristalina; povidona K-30; glicolato de amido sódico; hidroxipropilcelulose; sílica coloidal anidra; estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Ruxolitinib Zentiva e conteúdo da embalagem
Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos são comprimidos redondos de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com "5" numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 7,5 mm de diâmetro.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos são comprimidos redondos de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com "10" numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 9,3 mm de diâmetro.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos são comprimidos oblongos, de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com "15" numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 7 mm de largura e 15,2 mm de comprimento.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos são comprimidos oblongos, de cor branca a esbranquiçada, gravados em baixo relevo com "20" numa face e lisos na outra face, com aproximadamente 7,4 mm de largura e 16,5 mm de comprimento.

Ruxolitinib Zentiva comprimidos é fornecido em blisters ou blisters destacáveis de dose unitária de PVC/PCTFE/PVC-Alumínio.
- Embalagens contendo 14, 20, 56 ou 196 comprimidos ou embalagens múltiplas com 3 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos em blisters.
- Embalagens contendo 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ou 196 × 1 comprimidos ou embalagens múltiplas contendo 168 × 1 (3 embalagens de 56 × 1) comprimidos em blisters destacáveis de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/