ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate
Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate
Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
Fiecare comprimat conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de hemifumarat).

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 67,87 mg (sub formă de monohidrat).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate
Fiecare comprimat conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de hemifumarat).

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 135,74 mg (sub formă de monohidrat).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate
Fiecare comprimat conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de hemifumarat).

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 203,62 mg (sub formă de monohidrat).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate
Fiecare comprimat conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de hemifumarat).

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 271,49 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
Comprimate rotunde de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „5” pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate
Comprimate rotunde de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „10” pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate
Comprimate oblongi de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „15” pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu lățimea de aproximativ 7 mm și lungimea de aproximativ 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate
Comprimate oblongi de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „20” pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu lățimea de aproximativ 7,4 mm și lungimea de aproximativ 16,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mielofibroză (MF)
Ruxolitinib Zentiva este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu mielofibroză primară (cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

Boala grefă-contra-gazdă (bGcG)

bGcG acută
Ruxolitinib Zentiva este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă, cu boala grefă-contra-gazdă acută care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

bGcG cronică
Ruxolitinib Zentiva este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste această vârstă, cu boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2 până la 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib Zentiva, apoi conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza inițială
Mielofibroză (MF)
Doza inițială recomandată de Ruxolitinib Zentiva în MF este în funcție de numărul de trombocite (vezi Tabelul 1):

Tabelul 1 Doze inițiale în mielofibroză

Număr de tombocite	**Doza inițială**
Peste 200 000/mm^3	20 mg de două ori pe zi
100 000 până la 200 000/mm^3	15 mg de două ori pe zi
75 000 până la sub 100 000/mm^3	10 mg de două ori pe zi
50 000 până la sub 75 000/mm^3	5 mg de două ori pe zi

Policitemia vera (PV)
Doza inițială recomandată de Ruxolitinib Zentiva în tratamentul PV este de 10 mg, de două ori pe zi.

Boala grefă-contra-gazdă (bGcG)
Doza inițială recomandată de Ruxolitinib Zentiva în bGcG acută și cronică este în funcție de vârstă (vezi Tabelele 2 și 3):

Tabelul 2 Doze inițiale în boala grefă-contra-gazdă acută

Grup de vârstă	**Doza inițială**
12 ani și peste	10 mg de două ori pe zi
6 ani și sub 12 ani	5 mg de două ori pe zi
28 zile și sub 6 ani	8 mg/m^2 de două ori pe zi

Tabelul 3 Doze inițiale în boala grefă-contra-gazdă cronică

Grup de vârstă	**Doza inițială**
12 ani și peste	10 mg de două ori pe zi
6 ani și sub 12 ani	5 mg de două ori pe zi
6 luni și sub 6 ani	8 mg/m^2 de două ori pe zi

Aceste doze inițiale pentru tratarea bGcG pot fi administrate pentru pacienții care pot înghiți comprimatele întregi.

Comprimatele de Ruxolitinib Zentiva nu sunt potrivite pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi și pentru copiii cu vârsta sub 6 ani. Pot fi disponibile și alte formulări sub denumiri comerciale diferite pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi. Consultați informațiile despre medicament în formularea respectivă pentru instrucțiuni privind doza inițială.

Ruxolitinib Zentiva poate fi adăugat la administrarea de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

Ajustările dozei
Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de eficacitate și siguranță.

Mielofibroză și policitemie vera
Dacă eficacitatea este considerată insuficientă și valorile hemogramei sunt adecvate, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi, până la doza maximă de 25 mg de două ori pe zi.

Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament și, ulterior, nu mai frecvent decât la intervale de 2 săptămâni.

Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mm^3 sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm^3. De asemenea, în tratarea PV, tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl. După revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade în timpul tratamentului conform Tabelului 4, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

Tabelul 4 Dozele recomandate la pacienții cu MF și cu trombocitopenie

	Doză la momentul scăderii numărului de trombocite				
	25 mg de două ori pe zi	20 mg de două ori pe zi	15 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi

Numărul de trombocite	Doză nouă				
100 000 până la <125 000/mm^3	20 mg de două ori pe zi	15 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.
75 000 până la <100 000/mm^3	10 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza	Nu se modifică doza
50 000 până la <75 000/mm^3	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza
Sub 50 000/mm^3	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul

În tratamentul PV, scăderea dozei trebuie, de asemenea, avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.

Boala grefă-contra-gazdă
Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG ,si cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Se recomandă o scădere treptată a dozei, cu câte un nivel (de la 10 mg de două ori pe zi până la 5 mg de două ori pe zi sau de la 5 mg de două ori pe zi până la 5 mg o dată pe zi). La pacienții care nu pot tolera Ruxolitinib Zentiva la o doză de 5 mg o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Recomandări privind schemele terapeutice în timpul tratamentului cu ruxolitinib la pacienții cu bGcG si cu trombocitopenie, neutropenie și hiperbilirubinemie totală

Parametru de laborator	Recomandări privind dozarea
Număr de trombocite<20 000/mm^3	Se reduce doza de Ruxolitinib Zentiva cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este ≥20 000/mm^3 în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă.
Număr de trombocite<15 000/mm^3	Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva până când numărul de trombocite ≥20 000/mm^3, apoi se reia administrarea cu doza mai mică.
Număr absolut de neutrofile (NAN) ≥500/mm^3 până la <750/mm^3	Se reduce doza de Ruxolitinib Zentiva cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN >1 000/mm^3.
Număr absolut de neutrofile (NAN) <500/mm^3	Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva până când NAN >500/mm^3, apoi se reia administrarea cu doza mai mică. Dacă NAN >1 000/mm^3, se poate relua administrarea cu doza inițială..
Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică)	>3,0 până la 5,0 × limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea Ruxolitinib Zentiva cu doza mai mică, până când ≤3,0 × LNS.
	>5,0 până la 10,0 × LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală ≤3,0 × LNS. Dacă bilirubinemia totală ≤3,0 × LNS, administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este ≤3,0 × LNS după 14 zile, se reia administrarea cu doza mai mică..
	>10,0 × LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva până când bilirubinemia totală ≤3,0 × LNS, apoi se reia administrarea cu doza mai mică.
Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică)	>3,0 × LNS: Se continuă administrarea dozei de Ruxolitinib Zentiva cu doza mai mică, până când bilirubinemia totală este ≤3,0 × LNS

Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă, CYP2C9/3A4
Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% și se va administra de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienţii cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienţii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienţii cu MF, PV și bGcG va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi. Pacienţii trebuie să fie atent monitorizați cu privire la siguranță și eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib (vezi pct. 4.4).

Există date limitate pentru a se determina opțiunile cele mai bune de dozare la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă. Simulările farmacocinetice/farmacodinamice bazate pe datele disponibile la această populație sugerează faptul că doza inițială la pacienţii cu MF și BRST, care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15 până la 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate post dializă și numai în ziua efectuării acesteia. Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu MF și număr de trombocite între 100 000/mm^3 și 200 000/mm^3. O doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienţii cu MF și număr de trombocite >200 000/mm^3. Dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.

Doza inițială recomandată pentru pacienţii cu PV și BRST care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze de 5 mg administrate la un interval de 12 ore, ce vor fi administrate după dializă și numai în ziua în care se efectuează hemodializă. Aceste doze recomandate se bazează pe simulările efectuate și orice ajustare a dozei la BRST trebuie urmată de monitorizarea atentă a siguranței și eficacității la fiecare pacient în parte. Nu sunt disponibile date privind dozarea la pacienţii care efectuează dializă peritoneală sau hemofiltrare veno-venoasă continuă (vezi pct. 5.2).

Nu există date privind pacienții cu bGcG și BRST.

Insuficiență hepatică
La pacienţii cu MF cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității. Doza inițială recomandată este de 5 mg, de două ori pe zi, pentru pacienții cu PV. Doza de ruxolitinib poate fi ajustată pentru a reduce riscul apariției citopeniei (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, neasociată bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la >3 × LNS, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel.

Pacienți vârstnici (≥65 ani)
Nu se recomandă ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea ruxolitinib la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului
Tratamentul MF și PV trebuie continuat atâta timp cât evaluarea risc – beneficiu rămâne pozitiva. Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Se recomandă ca, la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceștia mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

În bGcG, poate fi avută în vedere scăderea treptată a dozei de Ruxolitinib Zentiva la pacienții care prezintă răspuns și după ce au întrerupt administrarea de corticosteroizi. Se recomandă o scădere a dozei de Ruxolitinib Zentiva cu 50%, la interval de două luni. Dacă reapar semnele sau simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozei de Ruxolitinib Zentiva, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Ruxolitinib Zentiva.

Mod de administrare
Ruxolitinib Zentiva se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare aşa cum este prescrisă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Tratamentul cu ruxolitinib poate determina reacții adverse hematologice, inclusiv trombocitopenie, anemie și neutropenie. Înainte de începerea tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva trebuie să se efectueze o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienți cu MF cu număr de trombocite sub 50 000/mm^3 sau cu număr absolut de neutrofile mai mic 500/mm^3 (vezi pct. 4.2).

S-a observat că pacienţii cu MF cu număr redus de trombocite (<200 000/mm^3) la începutul tratamentului sunt mai predispuși să dezvolte trombocitopenie pe parcursul tratamentului.

Trombocitopenia este, în general, reversibilă și, de obicei, este rezolvată prin reducerea dozei sau prin întreruperea temporară a administrării ruxolitinib (vezi pct. 4.2 și 4.8). Cu toate acestea, pot fi necesare transfuzii cu trombocite conform indicațiilor clinice.

Pacienţii care dezvoltă anemie pot necesita transfuzii sanguine. De asemenea, pot fi avute în vedere ajustări ale dozei sau întreruperea tratamentului la pacienţii care dezvoltă anemie.

Pacienţii cu o valoare a hemoglobinei sub 10,0 g/dl la începutul tratamentului prezintă un risc mai ridicat de dezvoltare a unei valori a hemoglobinei sub 8,0 g/dl în timpul tratamentului comparativ cu pacienţii cu o valoare de bază mai mare a hemoglobinei (79,3% comparativ cu 30,1%). Se recomandă o monitorizare mai frecventă a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor clinice ale reacțiilor adverse aferente ruxolitinib pentru pacienţii cu o valoare de bază a hemoglobinei sub 10,0 g/dl.

În general, neutropenia (număr absolut de neutrofile < 500) a fost reversibilă și rezolvată prin întreruperea temporară a administrării ruxolitinib (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hemograma completă trebuie monitorizată conform indicațiilor clinice, iar doza trebuie ajustată conform cerințelor (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții

La pacienții tratați cu ruxolitinib au apărut infecții grave bacteriene, micobacteriene, fungice, virale și alte infecții oportuniste. Pacienţii trebuie evaluați pentru a se identifica riscul dezvoltării infecțiilor grave. Medicii trebuie să observe cu atenție pacienţii cărora li se administrează Ruxolitinib Zentiva pentru a depista semne și simptome de infecții și pentru a institui prompt tratamentul adecvat. Tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva nu trebuie început înainte de rezolvarea infecțiilor active grave.

Tuberculoza a fost raportată la pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib. Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să fie evaluați dacă au sau nu tuberculoză activă sau inactivă („latentă”), conform recomandărilor locale. Aceasta poate include antecedente medicale, posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză și/sau evaluare adecvată, cum sunt radiografie pulmonară, test cutanat la tuberculină și/sau test interferon-gamma, după caz. Medicii prescriptori trebuie să aibă în vedere riscul obținerii unor rezultate fals negative ale testului cutanat la tuberculină, mai ales la pacienţii care sunt grav bolnavi sau imunocompromişi.

Au fost raportate creșteri ale încărcăturii virale ale hepatitei B (titru HBV-DNA titre), cu și fără creșteri asociate ale alanin aminotransferazei și aspartataminotransferazei, la pacienții cu infecții cronice cu HBV care iau ruxolitinib . Se recomandă efectuarea unui screening pentru HBV înainte de începerea tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva. Pacienţii cu infectare cronică HBV trebuie tratați și monitorizați conform instrucțiunilor clinice.

Herpes zoster

Medicii trebuie să educe pacienții cu privire la semnele și simptomele premature ale herpes zoster, informându-i că tratamentul trebuie instituit cât mai curând posibil.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

A fost raportată leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la administrarea tratamentului cu ruxolitinib i. Medicii trebuie să cunoască în special simptomele care indică LMP care este posibil să nu fie observate de pacienți (de exemplu, simptome sau semne cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienţii trebuie monitorizați pentru identificarea oricărora dintre aceste simptome sau semne noi sau agravate și, dacă apar astfel de simptome/semne, trebuie avută în vedere trimiterea la un neurolog și luarea unor măsuri adecvate de diagnosticare a LMP. Dacă este suspicionat diagnosticul de LMP, trebuie suspendată administrarea dozelor până la excluderea acestui diagnostic.

Anomalii/creșteri ale valorilor lipidelor

Tratamentul cu ruxolitinib a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride. Se recomandă monitorizarea lipidelor și tratarea dislipidemiei conform recomandărilor din ghidurile clinice.

Evenimente cardiace adverse majore (ECAM)

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare de ECAM, definită ca deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) non-letal și accident vascular cerebral non-letal, în cazul

administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF).

ECAM au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib. Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva, beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte trebuie luate în considerare, în special la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, pacienți care sunt fumători în prezent sau au fost fumători în trecut și pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular.

Tromboză

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, o rată mai mare, dependentă de doză, a evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), a fost observată în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Au fost raportate evenimente de tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) la pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib . La pacienţii cu MF și PV tratați cu ruxolitinib în studiile clinice, frecvența evenimentelor tromboembolice a fost similară la pacienţii tratați cu ruxolitinib și la pacienţii din grupul de control.

Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva, trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienţii cu factori de risc cardiovascular (vezi și pct. 4.4 „Evenimente cardiovasculare adverse majore (ECAM)”).

Pacienţii cu simptome de tromboză trebuie evaluați prompt și tratați corespunzător.

Alte malignități primare

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o frecvență mai mare a malignităților, în special a cancerului pulmonar, limfomului și cancerului cutanat non-melanom (CPNM) în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Limfomul și alte afecțiuni maligne au fost raportate la pacienţii cărora li s-au administrat inhibitori JAK, inclusiv ruxolitinib.

La pacienții tratați cu ruxolitinib au fost raportate cancere cutanate non-melanom (CCNM), inclusiv carcinom bazocelular, cu celule scuamoase și cu celule Merkel. Majoritatea pacienților cu MF și PV au prezentat antecedente de tratament prelungit cu hidroxiuree și leziuni cutanate pre-maligne sau CCNM anterioare. Examinarea periodică a pielii este recomandată la pacienții care prezintă un risc crescut de cancer de piele.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
La pacienţii cu insuficiență renală severă, doza inițială de Ruxolitinib Zentiva trebuie să fie redusă. La pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează hemodializă, doza inițială trebuie să fie în funcție de numărul de trombocite la pacienții cu MF, în timp ce doza inițială recomandată la pacienții cu PV este o doză unică de 10 mg (vezi pct. 4.2). Dozele următoare (doză unică a 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore la pacienţii cu MF; doză unică de 10 mg sau două doze a câte 5 mg administrate la intervale 12 ore la pacienţii cu PV) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă. Ajustările suplimentare ale dozei trebuie efectuate cu monitorizarea atentă a siguranței și eficacității. La pacienții cu bGcG cu insuficiență renală severă, doza inițială de Ruxolitinib Zentiva trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică
La pacienții cu MF și PV și orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib Zentiva trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului. La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de Ruxolitinib Zentiva trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienților diagnosticați cu insuficiență hepatică în timpul tratamentului cu ruxolitinib trebuie să fie monitorizați prin efectuarea unei hemoleucograme, inclusiv formula leucocitară, cel puțin o dată la două săptămâni în primele 6 săptămâni după inițierea tratamentului cu ruxolitinib și ulterior în funcție de starea clinică odată ce funcția hepatică și hemograma s-au stabilizat.

Interacțiuni
Dacă Ruxolitinib Zentiva va fi administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 la pacienții cu MF și PV sau inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP3A4 și CYP2C9 (de exemplu fluconazol), doza de Ruxolitinib Zentiva trebuie redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi (vezi pct. 4.2 și 4.5).

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor reacțiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Utilizarea concomitentă a tratamentelor citoreductive cu ruxolitinib a fost asociată cu citopenii controlabile (vezi pct. 4.2 pentru modificări ale dozei în timpul citopeniilor).

Efecte în urma întreruperii tratamentului

Ca urmare a întreruperii temporare sau definitive a administrării Ruxolitinib Zentiva, simptomele MF pot reveni într-o perioadă de aproximativ o săptămână. Au existat cazuri de pacienți care au întrerupt administrarea ruxolitinib și care au prezentat reacții adverse severe, mai ales în prezența afecțiunii intercurente acute. Nu s-a stabilit dacă întreruperea bruscă a administrării ruxolitinib a contribuit la apariția acestor reacții. Dacă nu este necesară întreruperea bruscă, poate fi avută în vedere reducerea treptată a dozei de Ruxolitinib Zentiva, deși utilitatea reducerii treptate nu este demonstrată.

Excipienți cu efect cunoscut

Ruxolitinib Zentiva conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Ruxolitinib este eliminat prin metabolizare, catalizată de izoenzimele CYP3A4 și CYP2C9. Astfel, medicamentele care inhibă aceste enzime pot duce la creșterea expunerii la ruxolitinib.

Interacțiuni care duc la reducerea dozei de ruxolitinib

Inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4
Inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii și nu numai boceprevir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol)
La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, ketoconazol, a dus la valori ale C_{max} și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 33%, respectiv 91% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Timpul de înjumătățire a fost prelungit de la 3,7 la 6,0 ore la administrarea concomitentă cu ketoconazol.

Atunci când ruxolitinib se administrează cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4, doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.

Pacienţii trebuie monitorizați cu atenție (de exemplu de două ori pe săptămână) pentru a se depista apariția citopeniei, iar doza trebuie ajustată în funcție de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.2).

Inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4
La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (doză unică de 10 mg) cu un inhibitor dual al enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, fluconazol, a dus la C_{max} și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 47%, respectiv 232% decât în cazul administrării ruxolitinib în monoterapie.

Poate fi avută în vedere modificarea cu 50% a dozei când se administrează medicamente care sunt inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (de exemplu fluconazol). Se va evita utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

Inductori enzimatici

Inductori ai CYP3A4 (cum sunt următorii și nu numai avasimib, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampină (rifampicină), sunătoare (Hypericum perforatum))
Pacienţii trebuie monitorizați îndeaproape, iar doza trebuie ajustată în funcție de eficacitate și siguranță (vezi pct. 4.2).

La subiecții sănătoși cărora li se administrează ruxolitinib (50 mg doză unică), în urma administrării inductorului puternic CYP3A4 rifampicină (600 mg doză zilnică, timp de 10 zile), valoarea ASC a ruxolitinib a fost mai mică cu 70% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Expunerea metaboliților activi ai ruxolitinib a rămas neschimbată. Global, activitatea farmacodinamică a ruxolitinib a fost similară, sugerând că inducția izoenzimei CYP3A4 a dus la un efect minim asupra farmacodinamicii. Cu toate acestea, acest lucru poate fi legat de doza mare de ruxolitinib care duce la efecte farmacodinamice în jurul valorilor E_{max}. Este posibil ca, de la un pacient la altul, să fie necesară o creștere a dozei ruxolitinib atunci când se începe tratamentul cu un inductor enzimatic puternic.

Alte interacțiuni de avut în vedere care afectează ruxolitinib

Inhibitori slabi sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii și nu numai ciprofloxacină, eritromicină, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidină)
La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu eritromicină 500 mg de două ori pe zi, timp de patru zile, a dus la valori ale C_{max} și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 8%, respectiv 27% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie.

Nu se recomandă ajustarea dozei atunci când ruxolitinib este administrat în asociere cu inhibitori slabi sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu eritromicină). Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția citopeniei la inițierea tratamentului cu un inhibitor moderat izoenzimei CYP3A4.

Efectele ruxolitinibului asupra altor medicamente

Substanțe transportate de P-glicoproteina sau alți transportori
Ruxolitinib poate inhiba P-glicoproteina și proteina rezistenței neoplasmului mamar (BCRP) la nivelul intestinului. Aceasta poate duce la expunerea sistemică crescută a substraturilor acestor transportori, cum sunt dabigatran etexilat, ciclosporină, rosuvastatină și, posibil, digoxină. Se recomandă monitorizarea terapeutică a medicamentelor (MTM) sau monitorizarea clinică a substanței afectate.

Există posibilitatea ca inhibarea P-gp și BCRP la nivelul intestinului să poată fi redusă la minimum dacă intervalul dintre administrările concomitente este cât mai lung posibil.

Un studiu la subiecți sănătoși a evidențiat faptul că ruxolitinib nu a inhibat metabolismul substratului izoenzimei CYP3A4 oral, midazolam. Prin urmare, nu este anticipată nicio creștere a expunerii la substraturile izoenzimei CYP3A4 când acestea sunt administrare concomitent cu ruxolitinib. Un alt studiu la subiecți sănătoși a evidențiat faptul că ruxolitinib nu afectează farmacocinetica contraceptivelor orale care conțin etinilestradiol și levonorgestrel. Prin urmare, nu se anticipează ca eficacitatea contraceptivelor în această combinație să fie compromisă de administrarea concomitentă a ruxolitinib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea ruxolitinib la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat faptul că ruxolitinib este embriotoxic și fetotoxic. Nu s-a observat teratogenicitatea la şobolan sau iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparate cu cea mai mare doză clinică sunt reduse și, prin urmare, rezultatele au o relevanță limitată la om (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Ca măsură de precauție, utilizarea ruxolitinib în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva. În cazul apariției sarcinii în timpul tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva, trebuie efectuată o evaluare a raportului risc – beneficiu în funcție de individ, cu o consiliere atentă privind posibilele riscuri asupra fătului (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Ruxolitinib Zentiva nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3), prin urmare, alăptarea trebuie să fie întreruptă când se începe tratamentul. Nu se cunoaște dacă ruxolitinib și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea ruxolitinib și a metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există date privind efectul ruxolitinib asupra fertilității la om. În studiile la animale, nu s-au observat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ruxolitinib are un efect sedativ neglijabil sau nu are niciun efect sedativ. Cu toate acestea, pacienții care prezintă amețeală după administrarea Ruxolitinib Zentiva nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mielofibroză
Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost trombocitopenia și anemia.

Reacțiile adverse hematologice (orice grad pe baza Criteriilor terminologiei comune pentru evenimente adverse [CTCAE]) au inclus anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) și neutropenia (20,8%).

Anemia, trombocitopenia și neutropenia sunt efecte asociate dozei.

Cele mai frecvente trei reacții adverse non-hematologice au fost învinețirea (33,3%), alte tipuri de hemoragie (inclusiv epistaxis, hemoragie postoperatorie și hematurie) (24,3%) și amețeala.(21,9%).

Cele mai frecvente trei anomalii non-hematologice de laborator identificate ca reacții adverse au fost concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei (40,7%), aspartataminotransferazei (31,5%) și hipertrigliceridemiei (25,2%). În studiile clinice de fază 3 privind MF, nu au fost observate hipertrigliceridemie sau concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei de grad 3 sau 4 CTCAE, nici concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei de grad 4 CTCAE sau hipercolesterolemie.

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, indiferent de cauză, a fost observată la 30,0% dintre pacienți.

Policitemia vera
Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost anemie și valori serice crescute ale alaninaminotransferazei.

Reacțiile adverse hematologice (orice grad CTCAE) au inclus anemie (61,8%), trombocitopenie (25,0%) și neutropenie (5,3%). Anemia și trombocitopenia de grad 3 sau 4 CTCAE au fost raportate la 2,9%, respectiv 2,6% dintre pacienți.

Trei dintre cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost creștere ponderală (20,3%), amețeală (19,4%), și cefalee (17,9%).

Trei dintre cele mai frecvente anomalii non-hematologice de laborator (orice grad CTCAE) identificate ca fiind reacții adverse au fost concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei (45,3%), concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei (42,6%) și hipercolesterolemie (34,7%). Nu au fost observate concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei sau hipercolesterolemie de grad 4 CTCAE și a fost observat un caz cu concentrație plasmatică crescută a aspartataminotransferazei grad 4 CTCAE.

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, indiferent de cauză, a fost observată la 19,4% dintre pacienți.

Boala GcG acută
Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) au fost trombocitopenia, anemia și neutropenia, valori crescute ale alaninaminotransferazei și valori crescute ale aspartataminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse (>50%) la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH2 și pacienți copii și adolescenți din REACH4) au fost anemie, neutropenie, valori crescute ale alanin aminotransferazei, hipercolesterolemie și trombocitopenie.

Modificările hematologice de laborator identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au inclus

trombocitopenia (85,2% și 55,1%), anemia (75,0% și 70,8%) și neutropenia (65,1% și 70,0%). Anemia grad 3 a fost raportată la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 45,8% dintre pacienții copii și adolescenți din grupul general de copii și adolescenți. Trombocitopenia grad 3 și 4 a fost raportată la 31,3%, respectiv la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 14,6%, respectiv 22,4% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Neutropenia grad 3 și 4 a fost raportată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienții din REACH2 și la 32,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au fost infecția cu citomegalovirus (CMV) (32,3% și 31,4%), sepsisul (25,4% și 9,8%), infecțiile căilor urinare (17,9% și 9,8%), hipertensiune arterială (13,4% și 17,6%), respectiv greață (16,4% și 3,9%).

Cele mai frecvente anomalii non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4), au fost valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (54,9% și 63,3%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,3% și 50,0%) și hipercolesterolemia (49,2% și 61,2%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, a fost raportată creștere de grad 3 a alaninaminotransferazei la 17,6% dintre pacienții din REACH2 și 27,3% dintre pacienții din populația de copii și adolescenți.

Întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s-a observat la 29,4% dintre pacienți în REACH2 și la 21,6% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Boala GcG cronică
Cel mai frecvent raportate reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) au fost anemia, hipercolesterolemia și valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH3 și pacienți copii și adolescenți din REACH5) au fost neutropenie, hipercolesterolemie și valori crescute ale alanin aminotransferazei.

Modificările non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au inclus anemia (68,6% și 49,1%), neutropenia (36,2% și 59,3%) și trombocitopenia (34,4% și 35,2%). Anemia grad 3 a fost raportată la 14,8% dintre pacienți în REACH3 și la 17,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. A fost raportată neutropenie grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv la 6,7% dintre pacienți din REACH3 și la 17,3%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost raportată la 5,9%, respectiv 10,7% dintre pacienții copii și adolescenți din REACH3 și la 7,7%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au fost hipertensiunea arterială (15,0% și 14,5%) și cefaleea (10,2% și 18,2%).

Cele mai frecvente modificări non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au fost hipercolesterolemia (52,3% și 54,9%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,2% și 45,5%) și valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (43,1% și 50,9%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, anomalii ale rezultatelor de laborator de grad 3, raportate la pacienții din populația de copii și adolescenți, au inclus valori crescute ale alanin aminotransferazei (14,9%) și valori crescute ale aspartat aminotransferazei (11,5%).

Întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s-a observat la 18,1% dintre pacienți din REACH3 și la 14,5% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Lista sub formă a tabel a reacțiilor adverse

Siguranța administrării ruxolitinib la pacienții cu MF a fost evaluată utilizând datele de urmărire pe termen lung din două studii de fază 3 (COMFORT-I și COMFORT-II), inclusiv date de la pacienții randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=301) și pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea de la tratamentele de control (n=156). Expunerea mediană pe care se bazează categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse pentru pacienții cu MF a fost de 30,5 luni (interval 0,3 până la 68,1 luni).

Siguranța administrării ruxolitinib la pacienții cu PV a fost evaluată utilizând datele de urmărire pe termen lung din două studii de fază 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), inclusiv date de la pacienții randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=184) și pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea de la tratamentele de control (n=156). Expunerea mediană pe care se bazează categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse pentru pacienții cu PV a fost de 41,7 luni (interval 0,03 până la 59,7 luni).

Siguranța ruxolitinib la pacienții cu bGcG acută a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH2 și în studiul REACH4 de fază 2. REACH2 a inclus date de la 201 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=152) și de la pacienți cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea acestora din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (n=49). Expunerea mediană pe care s-au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 8,9 săptămâni (intervalul 0,3 până la 66,1 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă (6 pacienți din REACH2 și 45 pacienți din REACH4), expunerea mediană a fost de 16,7 săptămâni (interval de la 1,1 până la 48,9 săptămâni).

Siguranța ruxolitinib la pacienții cu bGcG cronică pacienți a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH3, și în studiul REACH5, de fază 2. REACH3 a inclus date de la 226 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=165) și de la pacienți tratați cu cel mai bun tratament disponibil si care cu schimbat tratamentul apoi cu ruxolitinib (n=61). Expunerea mediană pe care s-au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 41,4 săptămâni (intervalul 0,7 până la 127,3 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă (10 pacienți din REACH3 și 45 pacienți din REACH5), expunerea mediană a fost de 57,1 săptămâni (interval de la 2,1 la 155,4 săptămâni).

În cadrul programului de studii clinice, gravitatea reacțiilor adverse a fost evaluată pe baza CTCAE, definindu-se grad 1 = ușoare, grad 2 = moderate, grad 3 = severe, grad 4= cu potențial letal sau incapacitante, grad 5 = exitus.
Reacțiile adverse provenite din studiile clinice în MF și PV (Tabelul 6) și în bGcG acută și cronică (Tabelul 7) sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente primele. Suplimentar, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100); rare (≥1/10 000 și <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 6 Categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în studii de fază 3 în MF și PV

Reacție adversă	Categoria de frecvență pentru pacienții cu MF	Categoria de frecvență pentru pacienții cu PV
Infecții și infestări		
Infecții ale căilor urinare[d]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Herpes zoster[d]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pneumonie	Foarte frecvente	Frecvente
Sepsis	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tuberculoză	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută[e]
Reactivarea HBV	Cu frecvență necunoscută[e]	Mai puțin frecvente

Reacție adversă	Categoria de frecvență pentru pacienții cu MF	Categoria de frecvență pentru pacienții cu PV
Tulburări hematologice şi limfatice[a,d]		
Anemie[a]		
CTCAE[c] grad 4 (<6.5 g/dl)	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
CTCAE[c] grad 3 (<8.0–6.5 g/dl)	Foarte frecvente	Frecvente
Orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie[a]		
CTCAE[c] grad 4 (<25 000/mm^3)	Frecvente	Mai puțin frecvente
CTCAE[c] grad 3 (50 000–25 000/mm^3)	Foarte frecvente	Frecvente
Orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie[a]		
CTCAE[c] grad 4 (<500/mm^3)	Frecvente	Mai puțin frecvente
CTCAE[c] grad 3 (<1 000–500/mm^3)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Frecvente
Pancitopenie[a,b]	Frecvente	Frecvente
Hemoragie (orice hemoragie, inclusiv hemoragie intracraniană şi gastrointestinală, echimoze şi alte tipuri de hemoragie)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Echimoze	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Foarte frecvente	Frecvente
Hemoragie intracraniană	Frecvente	Mai puțin frecvente
Alte tipuri de hemoragie (inclusiv epistaxis, hemoragie post-procedurală şi hematurie)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice şi de nutriție		
Hipercolesterolemie[a] Orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrigliceridemie[a] Orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creștere ponderală	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Amețeală	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Concentrații crescute ale lipazei, orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Flatulență	Frecvente	Frecvente
Tulburări hepatobiliare		
Concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei[b]		
Grad 3 CTCAE[c] (>5 ×–20 × LNS)	Frecvente	Frecvente

Reacție adversă	Categoria de frecvență pentru pacienții cu MF	Categoria de frecvență pentru pacienții cu PV
Orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei[a]		
Orice grad CTCAE[c]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare		
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente

[a] Frecvența se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială.
[b] Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor $<100x10^9$/l și numărul neutrofilelor de $<1,5x10^9$/l (sau număr scăzut al leucocitelor grad 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator.
[c] Criteriile terminologiei comune pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 3.0; grad 1 = ușor, grad 2 = moderat, grad 3 = sever, grad 4 = care pune viața în pericol
[d] Aceste reacții adverse la medicament sunt discutate în text.
[e] Reacții adverse derivate din experiența de după punerea pe piață

La întreruperea tratamentului, pacienţii cu MF pot prezenta recidiva simptomelor MF, cum sunt oboseală, durere osoasă, febră, prurit, sudoraţie nocturnă, splenomegalie simptomatică şi scădere ponderală. În studiile clinice privind MF, scorul total al simptomelor pentru simptomele MF au revenit treptat la valoarea iniţială într-o perioadă de 7 zile de la întreruperea administrării dozei (vezi pct. 4.4).

Tabelul 7 Categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în studiile clinice de fază III în bGcG

	bGcG acută (REA CH2)	bGcG acută (populație copii și adolescenți)	bGcG cronică (REACH3)	bGcG cronică (populație copii și adolescenți)
Reacție adversă	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**
Infecții și infestări				
Infecții asociate cu CMV	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Grad CTCAE[3] ≥3	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	N/A[5]
Sepsis	Foarte frecvente	Frecvente	-[6]	-[6]
Grad CTCAE ≥3[4]	Foarte frecvente	Frecvente	-[6]	-[6]
Infecții ale căilor urinare	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Grad CTCAE ≥3	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Infecții cu virusul BK	-[6]	-[6]	Frecvente	Frecvente
Grad CTCAE ≥3	-[6]	-[6]	Mai puțin frecvente	N/A[5]
Tulburări hematologice şi limfatice				
Trombocitopenie[1]	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Grad CTCAE 4	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie[1]	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie[1]	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 4	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie[1,2]	Foarte frecvente	Foarte frecvente	-[6]	-[6]
Tulburări metabolice şi de nutriție				
Hipercolesterolemie[1]	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	Frecvente	N/A[5]	Frecvente	Frecvente

	bGcG acută (REA CH2)	bGcG acută (populație copii și adolescenți)	bGcG cronică (REACH3)	bGcG cronică (populație copii și adolescenți)
Reacție adversă	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**
Grad CTCAE 4	Frecvente	N/A[5]	Mai puțin frecvente	Frecvente
Creștere ponderală	-[6]	-[6]	Frecvente	Frecvente
CTCAE grade ≥3	-[6]	-[6]	N/A[5]	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
Cefalee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE ≥3	Mai puțin frecvente	N/A[5]	Frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare				
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE ≥3	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale				
Concentrații plasmatice crescute ale lipazei[1]	-[6]	-[6]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	-[6]	-[6]	Frecvente	Frecvente
Grad CTCAE 4	-[6]	-[6]	Mai puțin frecvente	Frecvente
Concentrații plasmatice crescute ale amilazei[1]	-[6]	-[6]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	-[6]	-[6]	Frecvente	Frecvente
Grad CTCAE 4	-[6]	-[6]	Frecvente	N/A[5]
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	-[6]	-[6]
Grad CTCAE ≥3	Mai puțin frecvente	N/A[5]	-[6]	-[6]
Constipație	-[6]	-[6]	Frecvente	Frecvente
Grad CTCAE ≥3	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Tulburări hepatobiliare				
Concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei[1]	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 4	Frecvente	N/A[5]	Mai puțin frecvente	Frecvente
Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei[1]	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 4	N/A[5]	N/A[5]	Mai puțin frecvente	N/A[5]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Concentrații plasmatice crescute ale fosfokinazei[1]	-[6]	-[6]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad CTCAE 3	-[6]	-[6]	Frecvente	N/A[5]
Grad CTCAE 4	-[6]	-[6]	Frecvente	N/A[5]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Concentrații plasmatice crescute ale creatininei[1]	-[6]	-[6]	Foarte frecvente	Frecvente
Grad CTCAE 3	-[6]	-[6]	Frecvente	N/A[5]
Grad CTCAE 4	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

	bGcG acută (REA CH2)	bGcG acută (populație copii și adolescenți)	bGcG cronică (REACH3)	bGcG cronică (populație copii și adolescenți)
Reacție adversă	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**	**Categoria de frecvență**

[1] Frecvența se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială.
[2] Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor $<100x10^9$/l și numărul neutrofilelor de $<1,5x10^9$/l (sau număr scăzut al leucocitelor grad 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator.
[3] Criteriile terminologiei comune pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03
[4] Grad ≥3 sepsis include 20 (10%) evenimente de grad 5 în REACH2. Nu au existat evenimente de grad 5 la copii și adolescenți.
[5] Nu este cazul: nu sunt raportate cazuri
[6] "-": reacție adversă neidentificată în această indicație

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anemie
În studiile clinice de fază 3 privind MF, perioada mediană până la apariția primei reacții adverse de anemie stadializat grad 2 sau mai mare conform CTCAE a fost de 1,5 luni. Un pacient (0,3%) a întrerupt tratamentul din cauza anemiei.

La pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib scăderea medie a concentraţiei plasmatice a hemoglobinei a atins limita inferioară de aproximativ 10 g/litru sub valoarea iniţială, după 8 până la 12 săptămâni de tratament şi apoi treptat a atins o nouă stare de echilibru de aproximativ 5 g/litru sub valoarea iniţială. Acest model a fost observat la pacienți indiferent dacă li s-au administrat transfuzii în timpul tratamentului.

În cadrul studiului randomizat, placebo-controlat, COMFORT-I, la 60,6% dintre pacienţii cu MF trataţi cu ruxolitinib şi la 37,7% dintre pacienţii cu MF trataţi cu placebo s-au administrat transfuzii sanguine cu masă eritrocitară în timpul tratamentului randomizat. În cadrul studiului COMFORT-II, rata transfuziilor sanguine masă eritrocitară a fost de 53,4% în brațul de tratament cu ruxolitinib şi 41,1% în brațul de tratament cu administrarea celui mai bun tratament disponibil.

În perioada de randomizare din studiile pivot, anemia a fost mai puțin frecventă la pacienţii cu PV decât la pacienţii cu MF (40,8% comparativ cu 82,4%). La categoria de pacienți cu PV, au fost raportate evenimente de grad 3 şi 4 CTCAE la 2,7%, în timp ce la pacienţii cu MF, frecvența a fost de 42,56%.

În studiile de fază III privind bGcG acută (REACH2) și cronică (REACH3), anemia (toate gradele) a fost raportată la 75,0% și 68,6% dintre pacienți. Anemia de grad 3 CTCAE a fost raportată la 47,7%, respectiv 14,8% dintre pacienți. La pacienţii copii şi adolescenți cu bGcG acută şi cronică, anemia (toate gradele) a fost raportată la 70,8% şi la 49,1% dintre pacienți, gradul 3 CTCAE a fost raportat la 45,8%, respectiv 17,0% dintre pacienți.

Trombocitopenie
În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, la pacienţii care au dezvoltat trombocitopenie de grad 3 sau 4, timpul median până la apariția acesteia a fost de aproximativ 8 săptămâni. În general, trombocitopenia a fost reversibilă la reducerea dozei sau întreruperea administrării acesteia. Timpul median de recuperare a numărului de trombocite de peste 50 000/mm^3 a fost de 14 zile. În perioada de randomizare, au fost administrate transfuzii cu trombocite la 4,7% dintre pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib şi la 4,0% dintre pacienţii cărora li s-au administrat scheme de control. Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei a avut loc la 0,7% dintre pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib şi 0,9% dintre pacienţii cărora li s-au administrat scheme de control. Pacienţii cu un număr de trombocite între 100 000/mm^3 şi 200 000/mm^3 înainte de începerea administrării ruxolitinib au prezentat o frecvență mai ridicată a apariției trombocitopeniei de grad 3 sau 4

comparativ cu pacienţii cu număr de trombocite > 200 000/mm^3 (64,2% comparativ cu 38,5%).

În perioada de randomizare din studiile pivot, rata pacienților care au prezentat trombocitopenie a fost mai mică la pacienţii cu PV (16,8%) decât la pacienţii cu MF (69,8%). Frecvența trombocitopeniei severe (şi anume grad 3 şi 4 CTCAE) a fost mai mică la pacienţii cu PV (2,7%) decât la pacienţii cu MF (11,6%).

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost observată la 31,3%, respectiv 47,7% dintre pacienți. În studiul de fază 3 privind bGcG cronică (REACH3), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost inferioară (5,9% și 10,7%) celei din bGcG acută. Frecvența trombocitopeniei de grad 3 (14,6%) şi 4 (22,4%) la pacienţii copii şi adolescenți cu bGcG acută a fost mai mică decât în studiul REACH2. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG cronică, trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost mai mică (7,7% și 11,1%) decât la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută.

Neutropenie
În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, la pacienţii care au dezvoltat neutropenie de grad 3 sau 4, timpul median până la apariția acesteia a fost de aproximativ 12 săptămâni. În perioada de randomizare, menținerea sau reducerea dozei din cauza neutropeniei au fost raportate la 1,0% dintre pacienți, iar 0,3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza neutropeniei.

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienţii cu PV, neutropenia a fost raportată la 1,6% dintre pacienții expuși la ruxolitinib comparativ cu 7% din tratamentele de referință. În brațul în care s-a administrat ruxolitinib, un pacient a prezentat neutropenie de grad 4 CTCAE. O urmărire extinsă a pacienților tratați cu ruxolitinib a evidențiat 2 pacienți care au raportat neutropenie de grad 4 CTCAE.

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), neutropenia grad 3 și 4 a fost observată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienți. În studiul de fază III privind bGcG cronică (REACH3), neutropenia grad 3 și 4 a fost inferioară (9,5% și 6,7%) celei în bGcG acută. La copii şi adolescenți, frecvența neutropeniei de grad 3 şi 4 a fost de 32,0%, respectiv 22,0% la pacienţii cu bGcG acută şi de 17,3%, respectiv 11,1% la pacienţii cu bGcG cronică.

Hemoragie
În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, evenimentele referitoare la hemoragie (inclusiv intracraniană şi gastro-intestinală, echimoze şi alte tipuri de hemoragie) au fost raportate la 32,6% dintre pacienţii expuși la ruxolitinib şi la 23,2% dintre pacienţii expuși la tratamentele de referință (placebo sau cel mai bun tratament disponibil). Frecvența evenimentelor de grad 3 până la 4 a fost similară la pacienţii cărora li s-au administrat ruxolitinib sau tratamentele de referință (4,7% comparativ cu 3,1%). Cei mai mulți pacienți cu reacții adverse hemoragice în timpul tratamentului au raportat echimoze (65,3%). Echimozele au fost cel mai frecvent eveniment raportat la pacienți cărora li s-a administrat ruxolitinib comparativ cu pacienţii cărora li s-au administrat tratamentele de referință (21,3% comparativ cu 11,6%). Hemoragia intracraniană a fost raportată la 1% dintre pacienţii expuși la ruxolitinib şi la 0,9% dintre pacienţii expuși la tratamentele de referință. Hemoragia gastrointestinală a fost raportată la 5,0% dintre pacienții expuși la ruxolitinib comparativ cu 3,1% dintre pacienţii expuși la tratamentele de referință. Alte evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv evenimente cum sunt epistaxis, hemoragie post-procedurală şi hematurie) au fost raportate la 13,3% dintre pacienţii tratați cu ruxolitinib şi la 10,3% dintre pacienţii tratați cu tratamentele de referință.

În timpul studiilor clinice de urmărire pe termen lung de fază 3 în MF, frecvența cumulată a evenimentelor hemoragice a crescut proporțional cu creșterea timpului de urmărire. Evenimentele care au constat în echimoze au fost cel mai frecvent raportate evenimente hemoragice (33,3%). Evenimentele care au constat în hemoragie intracraniană și gastro-intestinală au fost raportate la 1,3%, respectiv 10,1% dintre pacienți.

În perioada comparativă din studiile de fază 3 la pacienţii cu PV, au fost raportate evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv hemoragie intracraniană şi gastro-intestinală, echimoze şi alte tipuri de hemoragie) la 16,8% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib, la 15,3% dintre pacienţii cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE şi la 12,0% dintre pacienţii cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2. Echimozele au fost raportate la 10,3% dintre pacienții trataţi cu ruxolitinib, la 8,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 2,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2. Nu au fost raportate evenimente de hemoragie intracraniană sau hemoragie gastro-intestinală la pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib. Un pacient tratat cu ruxolitinib a prezentat un eveniment care a constat în hemoragie de gradul 3 (hemoragie post-procedurală); nu a fost raportată hemoragie de grad 4. Alte evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv evenimente cum sunt epistaxis, hemoragie post-procedurală, hemoragie gingivală) au fost raportate la 8,7% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib, la 6,3% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 6,7% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2.

În timpul studiilor clinice de urmărire pe termen lung de fază 3 în PV, frecvența cumulată a evenimentelor hemoragice a crescut proporțional cu creșterea timpului de urmărire. Evenimentele care au constat în echimoze au fost cel mai frecvent raportate evenimente hemoragice (17,4%). Evenimentele care au constat în hemoragie intracraniană și gastro-intestinală au fost raportate la 0,3%, respectiv 3,5% dintre pacienți.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate evenimente hemoragice la 25,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente hemoragice au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (5,9% în brațul în care s-a administrat ruxolitinib, față de 6,7% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (9,2% față de 6,7%) și alte evenimente hemoragice (13,2% față de 10,7%). Evenimente de hemoragie intracraniană au fost raportate la 0,7% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil și la niciun pacient din brațul în care s-a administrat ruxolitinib. La pacienţii copii şi adolescenți, frecvența evenimentelor hemoragice a fost de 23,5%. Evenimentele raportate la ≥5% dintre pacienți au fost cistită hemoragică şi epistaxis (5,9% fiecare). Nu au fost raportate evenimente hemoragice intracraniene la copii şi adolescenți.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate evenimente hemoragice la 11,5%, respectiv la 14,6% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente care au constat în hemoragie au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (4,2% în brațul în care s-a administrat ruxolitinib față de 2,5% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (1,2% față de 3,2%) și alte evenimente hemoragice (6,7% față de 10,1%). La pacienții copii și adolescenți, frecvența evenimentelor hemoragice a fost de 9,1%. Evenimentele raportate au fost epistaxis, hematochezie, hematom, hemoragie post-procedurală şi hemoragie cutanată (1,8% fiecare). Nu au fost raportate evenimente constând în hemoragie intracraniană la pacienții cu bGcG cronică.

Infecții
În cadrul studiilor clinice pivot, de fază III privind MF, a fost raportată infecția tractului urinar de grad 3 sau 4 la 1,0% dintre pacienți, herpes zoster la 4,3% dintre pacienți şi tuberculoză la 1,0% dintre pacienți. În studiile clinice de fază 3, sepsisul a fost raportat la 3,0% dintre pacienți. O monitorizare extinsă a pacienților trataţi cu ruxolitinib nu a evidențiat tendințe de creștere a ratei de apariție a sepsisului în timp.

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienţii cu PV, a fost raportat un caz (0,5%) de infecție de grad 3 CTCAE la nivelul căilor urinare şi niciun caz de infecție a căilor urinare de grad 4. Rata apariției herpes zoster a fost similară la pacienţii cu PV (4,3%) și la pacienţii cu MF (4,0%). A fost raportat un caz de nevralgie post-herpetică de grad 3 CTCAE la pacienții cu PV. Pneumonia a fost

raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib comparativ cu 1,6% dintre pacienții din tratamentele de referință. Niciun pacient din brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib nu a raportat sepsis sau tuberculoză.

În timpul studiilor de urmărire pe termen de fază 3 în PV, infecții frecvent raportate au fost infecții ale căilor urinare (11,8%), herpes zoster (14,7%) și pneumonie (7,1%). Sepsisul a fost raportat la 0,6% dintre pacienți. Niciun pacient nu a raportat tuberculoză în urmărirea pe termen lung.

În perioada comparativă a studiului de fază III pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 9,9% (grad ≥3, 3,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,7% (grad ≥3, 6,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții CMV la 28,3% (grad ≥3, 9,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 24,0% (grad ≥3, 10,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 12,5% (grad ≥3, 11,1%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 8,7% (grad ≥3, 6,0%) dintre pacienții în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK numai în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib, la 3 pacienți, un eveniment fiind de grad 3. În perioada extinsă de urmărire a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 17,9% (grad ≥3, 6,5%) și infecții CMV la 32,3% (grad ≥3, 11,4%) dintre pacienți. Infecția cu CMV, cu afectarea altor organe, a fost observată la foarte puțini pacienți; au fost raportate colită, enterită și infecție gastrointestinală asociate cu CMV de orice grad, la patru, doi, respectiv un pacient. Au fost raportate evenimente asociate cu sepsis, inclusiv șoc septic, de orice grad la 25,4% (grad ≥3, 21,9%) dintre pacienți. Infecțiile tractului urinar și evenimentele de sepsis au fost raportate cu o frecvență mai scăzută la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută (9,8% fiecare) comparativ cu pacienții adulți și adolescenți. Infecțiile cu CMV au fost raportate la 31,4% dintre pacienții copii și adolescenți (grad 3, 5,9%).

În perioada comparativă a studiului de fază III pentru bGcG cronică (REACH3), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 8,5% (grad ≥3, 1,2%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥3, 1,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK la 5,5% (grad ≥3, 0,6%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 1,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții cu CMV la 9,1% (grad ≥3, 1,8%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,8% (grad ≥3, 1,9%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 2,4% (grad ≥3, 2,4%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥3, 5,7%) în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil . În perioada extinsă de urmărire a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar și infecții cu virusul BK la 9,3% (grad ≥3, 1,3%), respectiv 4,9% (grad ≥3, 0,4%) dintre pacienți. Au fost raportate infecții CMV și sepsis la 8,8% (grad ≥3, 1,3%) și 3,5% (grad ≥3, 3,5%) dintre pacienți. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG cronică, infecțiile tractului urinar au fost raportate la 5,5% (gradul 3, 1,8%) dintre pacienți, iar infecția cu virusul BK a fost raportată la 1,8% (fără grad ≥3) dintre pacienți. Infecțiile cu CMV au apărut la 7,3% (fără grad ≥3) dintre pacienți.

Concentrații crescute ale lipazei
În perioada de randomizare din studiul RESPONSE, agravarea lipazemiei a fost mai accentuată în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu brațul de control, în principal, din cauza diferențelor dintre creșterile de grad 1 (18,2% față de 8,1%). Creșterile de grad ≥2 au fost similar între brațele de tratament. În RESPONSE 2, frecvențele au fost comparabile între brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu brațul de control (10,8% față de 8%). În timpul urmăririi pe termen lung din studiile de fază 3 în PV, 7,4%, respectiv 0,9% dintre pacienți au raportat o creștere de grad 3 și grad 4 a valorilor lipazemiei. La acești pacienți nu au fost raportate semne și simptome ale pancreatitei concomitent cu concentrații plasmatice crescute ale lipazemiei.

În studiile de fază 3 în MF, au fost raportate concentrații mari ale lipazemiei la 18,7%, respectiv 19,3% dintre pacienții din brațele de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 16,6% și 14,0% din brațele de control din studiile COMFORT-I, respectiv COMFORT-II. La pacienții cu

concentrații crescute ale lipazemiei, nu au fost raportate semne și simptome ale pancreatitei.

În perioada comparativă a studiului fază III, pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 19,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 12,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (3,1% față de 5,1%) și grad 4 (0% față de 0,8%). Pe durata urmăririi extinse a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 32,2% dintre pacienți; valori de grad 3 și 4 au fost raportate la 8,7%, respectiv 2,2% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei la 20,4% dintre pacienţii copii şi adolescenți (gradele 3 şi 4: 8,5% şi, respectiv, 4,1%).

În *perioada comparativă* a studiului fază III, pentru indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 32,1% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 23,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (10,6% față de 6,2%) și grad 4 (0,6% față de 0%). Pe *durata extinsă a urmăririi pacienților* tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 35,9% dintre pacienți; au fost observate valori de grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv 0,4% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei cu o frecvență mai mică (20,4%, grad 3 şi 4:3,8% şi, respectiv, 1,9%) la pacienţii copii şi adolescenți.

Tensiune arterială sistolică crescută
În cadrul studiilor clinice pivot de fază III la pacienţii cu MF, s-a înregistrat o creștere a tensiunii arteriale sistolice de 20 mmHg sau mai mult față de valoare de bază la 31,5% dintre pacienţii care au efectuat minimum o vizită comparativ cu 19,5% dintre pacienţii din brațul de control. În studiul COMFORT-I (pacienți cu MF), creșterea medie față de valoare de bază a TA (tensiunii arteriale) sistolice a fost de 0 până la 2 mmHg la administrarea ruxolitinib comparativ cu o scădere de 2 până la 5 mmHg în brațul în care s-a administrat placebo. În studiul COMFORT-II, valorile medii au evidențiat o mică diferență între pacienţii tratați cu ruxolitinib şi pacienţii cu MF din brațul de control.

În perioada de randomizare din studiul pivot la pacienții cu PV, tensiunea arterială sistolică medie a crescut cu 0,65 mmHg în brațul în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu o scăderea cu 2 mmHg a acesteia în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți
A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 106 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani, cu bGcG: 51 pacienți (45 pacienți în REACH4 și 6 pacienți în REACH2) în studiile privind bGcG acută și 55 pacienți (45 pacienți în REACH5 și 10 pacienți în REACH3) în studiile privind bGcG cronică. Profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ruxolitinib a fost similar celui observat la pacienții adulți.

Vârstnici
A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 29 pacienți în studiul REACH2 și 25 pacienți în studiul in REACH3, cu vârsta peste 65 ani și tratați cu ruxolitinib. Per total, nu au fost identificate probleme noi de siguranță și profilul de siguranță la pacienții cu vârsta peste 65 ani corespunde, în general, cu cel la pacienților cu vârsta cuprinsă între 18 până la 65 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru supradoza cu ruxolitinib. Au fost administrate doze unice de până la 200 mg cu un nivel acceptabil de tolerabilitate acută. Dozele repetate, mai mari decât doza recomandată, sunt asociate cu mielosupresie crescută, inclusiv leucopenie, anemie şi trombocitopenie. Trebuie administrat tratamentul adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

Nu se așteaptă ca hemodializa să crească eliminarea ruxolitinib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein kinazelor, codul ATC: L01EJ01

Mecanism de acțiune

Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al JAK kinazelor (JAK), JAK1 şi JAK2 (valori IC50 de 3,3 nM; şi 2,8 nM pentru enzimele JAK1, respectiv JAK2). Acestea mediază semnalizarea unui număr de citokine şi factori de creștere care sunt importanți în hematopoieză şi funcția sistemului imun.

MF şi PV sunt neoplazii mieloproliferative, cunoscute a fi asociate cu dereglarea semnalizării JAK1 şi JAK2. Se consideră că la baza dereglării sunt incluse niveluri ridicate de citokine circulante care activează calea JAK-STAT, mutațiile tip „gain-of-function”, cum este JAK2V617F, şi anularea mecanismelor de reglare negativă. Pacienţii cu MF prezintă o semnalizare JAK dereglată indiferent de prezența mutației JAK2V617F. Mutații activate ale JAK2 (V617F sau exon 12) sunt identificate la >95% dintre pacienţii cu PV.

Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT şi proliferarea celulară în cazul modelelor celulare dependente de citokine ale neoplaziilor hematologice, ca şi proliferarea celulelor Ba/F3 devenite independente de citokine prin expresia proteinei mutante JAK2V617F, cu valori IC50 variind între 80 până la 320 nM.

Calea de semnalizare JAK-STAT joacă un rol în reglarea dezvoltării, proliferării şi activării câtorva tipuri de celule ale sistemului imunitar, importante pentru patogeneza bGcG.

Efecte farmacodinamice

Ruxolitinib inhibă fosforilarea STAT3 indusă de citokine în sângele integral la subiecții sănătoşi, pacienţii cu MF şi pacienţii cu PV. Ruxolitinib a dus la inhibarea maximă a fosforilării STAT3 la 2 ore de la administrarea dozei, aceasta revenind aproape la valoarea inițială într-un interval de timp de până la 8 ore atât la pacienţii sănătoşi, cât şi la pacienţii cu MF, fără a indica nicio acumulare de metaboliți primari sau activi.

Creşterile nivelurilor bazale ale markerilor inflamatori asociați cu simptome constituționale, cum sunt TNFα, IL-6 şi CRP la subiecți cu MF, au scăzut în urma tratamentului cu ruxolitinib. Pacienţii cu MF nu au devenit refractari, în timp, la efectele farmacodinamice ale tratamentului cu ruxolitinib. În mod similar, pacienţii cu PV au prezentat, de asemenea, creşteri față de valoarea inițială a markerilor inflamatorii. Valorile acestor markeri au scăzut după tratamentul cu ruxolitinib.

În cadrul unui studiu minuțios privind intervalul QT la subiecţii sănătoşi, nu a existat nicio indicație a existenței vreunui efect de prelungire QT/QTc a ruxolitinib administrat în doze unice de până la doza supraterapeutică de 200 mg, evidențiind faptul că ruxolitinib nu are niciun efect asupra repolarizării cardiace.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Mielofibroză
Au fost efectuate două studii randomizate, de fază III (COMFORT-I şi COMFORT-II), la pacienţii cu MF (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esențială). În ambele studii, pacienţii au prezentat splenomegalie palpabilă de minimum 5 cm sub rebordul costal şi o categorie de risc intermediar-2 sau risc ridicat în funcție de Criteriile Convenite de Grupul de Lucru Internaţional (IWG). Doza iniţială de ruxolitinib a fost stabilită în funcție de numărul de trombocite. Pacienții cu număr de trombocite ≤100 000/mm^3 nu au fost eligibili pentru înrolarea în studiile COMFORT, dar 69 pacienți au fost înrolați în studiul EXPAND, un studiu deschis, de fază Ib, pentru stabilirea dozei, la pacienții cu MF (MF primară, MF post-policitemia vera sau MF post-trombocitemie esențială) și număr inițial de trombocite ≥50 000 și <100 000/mm^3.

COMFORT-I a fost un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat pe 309 pacienți care au fost refractari sau care nu au fost candidați pentru tratamentul disponibil. Criteriul principal de eficacitate a fost procentul de subiecți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 24, conform măsurătorilor efectuate prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau computer tomograf (CT).

Criteriile finale secundare au inclus durata de menținere a unei reduceri mai mari sau egale cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, procentul de pacienți care au prezentat o reducere mai mare sau egală cu 50% din scorul total al simptomelor, modificările scorurilor totale ale simptomelor, comparativ cu valoarea inițială, în săptămâna 24, conform măsurătorilor înscrise în jurnalul v2.0 din Formularul de Evaluare a Simptomelor MF (MFSAF), precum şi supraviețuirea totală.

COMFORT-II a fost un studiu deschis, randomizat, efectuat pe 219 pacienți. Pacienţii au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra ruxolitinib comparativ cu cel mai bun tratament disponibil. În cadrul brațului de administrare a celui mai bun tratament disponibil, la 47% dintre pacienți s-a administrat hidroxiuree, iar 16% dintre pacienți au utilizat glucocorticoizi. Criteriul principal final de eficacitate a fost procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 48, conform măsurătorilor efectuate prin RMN sau CT.

Criteriile secundare finale de evaluare au inclus procentul de subiecți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 24, şi durata menținerii unei reduceri mai mari sau egale cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic.

În cadrul COMFORT-I şi COMFORT-II, datele demografice inițiale privind pacienţii şi caracteristicile bolii au fost comparabile între brațele de tratament.

Tabelul 8 Procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 24, în cadrul COMFORT-I, şi în săptămâna 48 în cadrul COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Cel mai bun tratament disponibil (N=72)
Momente	Săptămâna 24		Săptămâna 48	
Număr (%) de subiecți cu volumul splenic redus cu ≥35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervale de încredere 95%	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	

Un procent semnificativ mai mare de pacienți din cadrul brațului de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic (Tabelul 8), indiferent de prezența sau absența mutației JAK2V617F (Tabelul 9) sau de subtipul bolii (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esențială).

Tabelul 9 Procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic după prezența mutației JAK (set de siguranță)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Cel mai bun tratament disponibil	
Prezența mutației JAK	Pozitiv (N=113) n (%)	Negativ (N=40) n (%)	Pozitiv (N=121) n (%)	Negativ (N=27) n (%)	Pozitiv (N=110) n (%)	Negativ (N=35) n (%)	Pozitiv (N=49) n (%)	Negativ (N=20) n (%)
Număr (%) de subiecți cu volum splenic redus cu ≥35%	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Moment	După 24 săptămâni				După 48 săptămâni			

Probabilitatea menținerii răspunsului splenic (scădere ≥35%) la administrarea ruxolitinib timp de minimum 24 săptămâni a fost de 89% în COMFORT-I şi 87% în COMFORT-II; 52% dintre pacienți au menținut răspunsurile splenice timp de minimum 48 săptămâni în COMFORT-II.

În COMFORT-I, 45,9% subiecți din grupul ruxolitinib a obținut o îmbunătățire de ≥50% comparativ cu valoarea inițială a scorului total al simptomelor în săptămâna 24 (măsurat utilizând jurnalul MFSAF v2.0), comparativ cu 5,3% în grupul în care s-a administrat placebo (p<0,0001 utilizând testul chi pătrat). Modificarea medie a statusului global al stării de sănătate în săptămâna 24, conform măsurătorilor cu EORTC QLQ C30, a fost +12,3 pentru ruxolitinib şi -3,4 pentru placebo (p<0,0001).

În COMFORT-I, după o urmărire mediană de 34,3 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 27,1% comparativ cu 35,1% la pacienții randomizați pentru a li se administra placebo; RR 0,687; IÎ 95% 0,459, 1,029; p=0,0668.

În COMFORT-I, după o perioadă mediană de urmărire de 61,7 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 44,5% (69 dintre 155 pacienți) comparativ cu 53,2% (82 din 154) dintre pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. A existat o scădere cu 31% a riscului de deces în brațul de tratament cu ruxolitinib comparativ cu placebo (RR 0,69; IÎ 95% 0,50, 0,96; p=0,025).

În COMFORT-II, după o urmărire mediană de 34,7 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 19,9% comparativ cu 30,1% la pacienții randomizați pentru a li se administra cel mai bun tratament disponibil; RR 0,48; IÎ 95% 0,28, 0,85; p=0,009. În ambele studii, ratele mai mici ale deceselor observate în brațul în care s-a administrat ruxolitinib au fost, cu precădere, influențate de rezultatele obținute în subgrupele post policitemia vera şi post trombocitopenie esențială.

În COMFORT-II, după o perioadă mediană de urmărire de 55,9 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 40,4% (59 din 146 pacienți) comparativ cu 47,9% (35 din 73 pacienți) dintre pacienții randomizați pentru a li se administra cel mai bun tratament disponibil. A existat o scădere cu 33% a riscului de deces în brațul de tratament cu ruxolitinib comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (RR 0,67; IÎ 95% 0,44, 1,02; p=0,062).

Policitemia vera
Un studiu randomizat, deschis, activ controlat, de fază 3 (RESPONSE), a fost efectuat la 222 pacienți cu PV, care au prezentat rezistență sau intoleranță la hidroxiuree, conform definiției bazate pe criteriile publicate de grupul internațional de lucru European LeukemiaNet (ELN). 110 pacienți au fost randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib şi 112 pacienți în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Doza inițială de ruxolitinib a fost de 10 mg de două ori pe zi. Dozele au fost ulterior ajustate la pacienți individuali în funcție de tolerabilitate şi eficacitate, la o doză maximă de 25 mg de două ori pe zi. Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator la fiecare pacient în parte şi a inclus hidroxiuree (59,5%), interferon/ interferon pegilat (11,7%), anagrelide (7,2%), pipobroman (1,8%) şi monitorizare (15,3%).

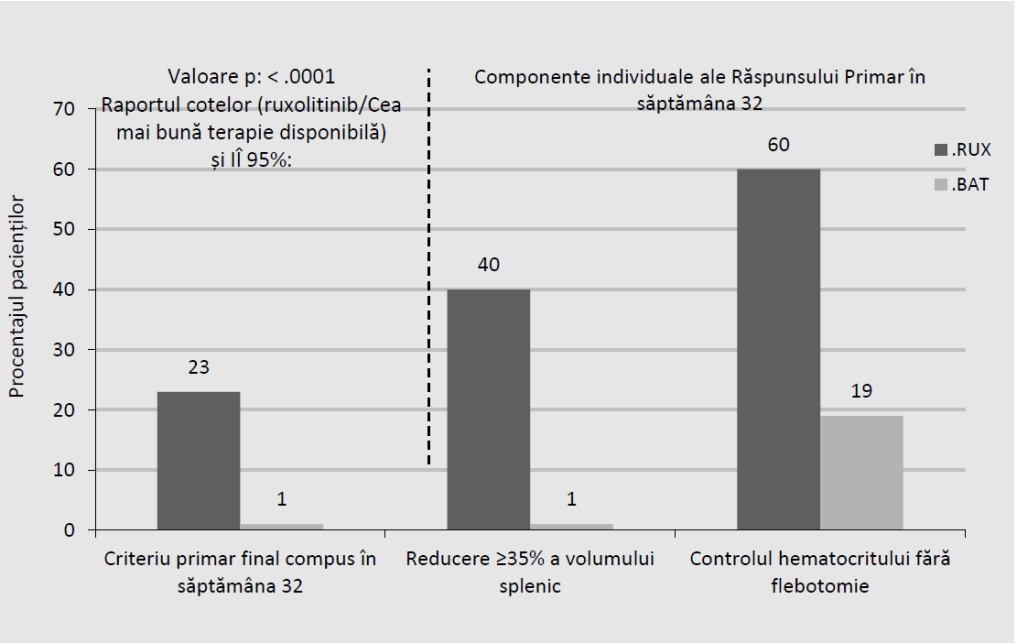
Datele demografice de la momentul inițial şi caracteristicile bolii au fost comparabile între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost de 60 ani (în intervalul 33–90 ani). Pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib au fost diagnosticați cu PV pe o perioadă mediană de 8,2 ani. Acestora li se administrase anterior hidroxiuree pentru o perioadă mediană de aproximativ 3 ani. La cei mai mulți dintre pacienți (>80%) se efectuaseră minimum două flebotomii în cele 24 săptămâni de dinaintea screening-ului. Nu există date comparative privind supraviețuirea pe termen lung şi incidența complicațiilor bolii.

Criteriul principal final compus a fost procentul de pacienți care au fost eligibili atât prin absența flebotomiei (control HCT), cât şi prin reducerea cu ≥35% a volumului splenic comparativ cu valoarea inițială în săptămâna 32. Eligibilitatea pentru flebotomie a fost definită ca fiind un HCT confirmat de >45%, şi anume minimum 3 puncte procentuale peste valoarea HCT obținută inițial sau un HCT confirmat de >48%, oricare dintre acesta a avut valoarea mai mică. Criteriile secundare finale importante au inclus procentul de pacienți care au îndeplinit criteriul principal final şi nu au prezentat progresia bolii în săptămâna 48, ca şi procentul de pacienți care au obținut o remisie hematologică completă în săptămâna 32.

Studiul şi-a atins obiectivul principal şi un procent mai mare dintre pacienții din grupul cu ruxolitinib a îndeplinit criteriul principal final compus şi fiecare dintre componentele sale individuale. Mult mai mulți pacienți tratați cu ruxolitinib (23%) au obținut un răspuns primar ($p<0,0001$) comparativ cu cel mai bun tratament disponibil (0,9%). A fost realizat controlul hematocritului la 60% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 18,8% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil şi a fost înregistrată o reducere de ≥35% a volumului splenic la 40% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 0,9% din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (Figura 1).

De asemenea, au fost îndeplinite ambele criterii secundare. Procentul de pacienți care au atins remisia hematologică completă a fost de 23,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 8,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil ($p=0,0013$), iar procentul de pacienți care au obținut un răspuns primar durabil în săptămâna 48 a fost de 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib şi 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil ($p<0,0001$).

Figura 1 Pacienți care au îndeplinit criteriul final principal şi componentele criteriului final principal în săptămâna 32



Simptomele au fost evaluate utilizând jurnalul electronic al pacientului privind scorul simptomelor totale (SST) MPN-SAF, care a cuprins 14 întrebări. În săptămâna 32, 49% şi 64% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib au prezentat o reducere de ≥50% a TSS-14, respectiv TSS-5, comparativ cu numai 5% şi 11% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil.

Percepția beneficiilor tratamentului a fost măsurată cu ajutorul Chestionarului referitor la impresia globală a pacientului privind modificările (PGIC). 66% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib comparativ cu 19% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil au raportat o ameliorare la numai patru săptămâni de la începerea tratamentului. Îmbunătățirea percepției beneficiilor tratamentului a fost, de asemenea, mai mare la pacienţii trataţi cu ruxolitinib în săptămâna 32 (78% comparativ cu 33%)

În săptămâna 80 și săptămâna 256 după randomizare, au fost efectuate analize suplimentare din studiul RESPONSE pentru a evalua durabilitatea răspunsului. Dintre 25 pacienți care au obținut un răspuns primar în săptămâna 32, 3 pacienți înregistraseră progrese până în săptămâna 80 și 6 pacienți până în săptămâna 256. Probabilitatea menținerii unui răspuns de la săptămâna 32 până la săptămâna 80 și 256 a fost de 92%, respectiv 74% (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10 Durabilitatea răspunsului primar în studiul RESPONSE

	Săptămâna 32	Săptămâna 80	Săptămâna 256
Răspuns primar obținut la săptămâna 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacienți care au menținut răspunsul primar	n/a	22/25	19/25
Probabilitatea menținerii răspunsului primar	n/a	92%	74%
* Conform criteriilor compuse privind obiectivele finale referitoare la răspunsul primar: absența eligibilității pentru flebotomie (HCT control) și o scădere cu ≥35% a volumului splinei față de momentul inițial. n/a: nu se aplică			

Un al doilea studiu deschis, randomizat, controlat activ, de fază 3b (RESPONSE 2) a fost efectuat la 149 pacienți PV care au prezentat rezistență sau intoleranță la hidroxiuree, dar fără splenomegalie palpabilă. Obiectivul primar, definit ca procentul de pacienți care au obținut controlul HCT (absența eligibilității pentru flebotomie) în săptămâna 28 a fost îndeplinit (62,2% în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 18,7% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil). De asemenea, obiectivul secundar cheie, definit ca procentul de pacienți care au atins remisie hematologică completă în săptămâna 28 a fost îndeplinit (23,0% în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu 5,3% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Boala grefă-contra-gazdă
Două studii randomizate, multicentrice, deschise, de fază III, au investigat ruxolitinib la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cu bGcG acută (REACH2) și bGcG cronică (REACH3), după transplant hematopoietic alogen cu celule stem (alloSCT) și răspuns insuficient la terapii cu corticosteroizi și/sau alte terapii sistemice. Doza inițială de ruxolitinib a fost de 10 mg, de două ori pe zi.

Boala acută grefă-contra-gazdă
În REACH2, 309 pacienți cu bGcG acută, de grad II până la IV, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a administra ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG acute la momentul randomizării. Lipsa de răspuns la tratamentul cu corticosteroizi a fost definită ca prezența progresiei după minimum 3 zile, nu a fost obținut niciun răspuns după 7 zile sau eșec la scăderea graduală a dozei de corticosteroizi.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus globulină antitimocite (ATG), fotofereză extracorporeală (FE), celule stromale mezenchimale (MSC), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), etanercept sau infliximab.

Pe lângă ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv antiinfecțioase și transfuzii. Ruxolitinib a fost adăugat la utilizarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN), cum sunt ciclosporină sau tacrolimus și/sau terapii cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și ICN pentru bGcG acută, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s-a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG acută (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG acută), conform practicii medicale obișnuite.

Pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratamentul cu ruxolitinib după ziua 28 dacă au îndeplinit criteriile următoare:
- nu au obținut răspuns conform definiției din criteriul principal de evaluare (răspuns complet [RC] sau răspuns parțial [RP]) în ziua 28; RG
- au pierdut ulterior răspunsul și au îndeplinit criteriile pentru progresie, răspuns mixt sau absența răspunsului, necesitând tratament sistemic de imunosupresie pentru bGcG acută și
- nu au prezentat semne/simptome ale bGcG cronice.

Scăderea dozei de ruxolitinib a fost permisă după vizita din ziua 56 la pacienții care au prezentat răspuns la tratament.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 54 ani (interval între 12 și 73 ani). Studiul a inclus 2,9% pacienți adolescenți, 59,2% pacienți de sex masculin și 68,9% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea bGcG acută a fost de grad II la 34% și 34%, grad III la 46% și 47% și grad IV la 20% și 19% dintre pacienții din brațele de tratament în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv cel mai bun tratament disponibil.

Motivele pentru răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament ruxolitinib și cel mai bun tratament disponibil au fost: i) neobținerea unui răspuns după 7 zile de tratament cu corticosteroizi (46,8%, respectiv 40,6%), ii) lipsa scăderii graduale a dozei de corticosteroizi (30,5%, respectiv 31,6%) sau iii) progresia bolii după 3 zile de tratament (22,7%, respectiv 27,7%).

Dintre toți pacienții, organele cel mai frecvent implicate în bGcG acută au fost pielea (54,0%) și tractul gastrointestinal inferior (68,3%). Un număr mai mare de pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a prezentat bGcG acută care a implicat pielea (60,4%) și ficatul (23,4%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (piele: 47,7% și ficat: 16,1%).

Terapiile sistemice prealabile utilizate cel mai frecvent pentru bGcG acută au fost corticosteroizii+ICN (49,4% în brațul ruxolitinib și 49,0% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns generală (RRG) în ziua 28, definită ca proporția de pacienți din fiecare braț de tratament cu răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP), fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului, după criteriile stabilite de Harris et al. (2016).

Criteriul secundar cheie de evaluare a fost procentajul de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut un RC sau RP până în ziua 56.

În REACH2 s-a atins criteriul principal de evaluare. RRG în ziua 28 de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu ruxolitinib (62,3%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (39,4%). A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament (test stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel p<0,0001, bilateral, RG: 2,64; IÎ 95%: 1,65, 4,22).

De asemenea, a existat un procentaj mai mare de pacienți cu răspuns complet în brațul de tratament cu ruxolitinib (34,4%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (19,4%).

RRG în ziua 28 a fost de 76% pentru boala GcG grad II, 56% pentru bGcG grad III și 53% pentru bGcG grad IV în brațul ruxolitinib și 51% pentru bGcG grad II, 38% pentru bGcG grad III și 23% pentru bGcG grad IV în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

În rândul pacienților care nu au prezentat răspuns în ziua 28, în brațele de tratament cu ruxolitinib și brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil, 2,6%, respectiv 8,4%, au prezentat progresia bolii.
Rezultatele generale sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11 Rata generală de răspuns în ziua 28 în studiul REACH2

	Ruxolitinib N=154		**Cel mai bun tratament disponibil N=155**	
	n (%)	**IÎ 95%**	**n (%)**	**IÎ 95%**
Răspuns general	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
RG (IÎ 95%)	2,64 (1,65, 4,22)			
valoare p (bilateral)	p<0,0001			
Răspuns complet	53 (3,.4)		30 (19,4)	
Răspuns parțial	43 (27,9)		31 (20,0)	

În studiul s-a atins criteriul secundar cheie stabilit în protocol, pe baza analizei primare a datelor. RRG durabilă în ziua 56 a fost 39,6% (IÎ 95%: 31,8, 47,8) în brațul de tratament cu ruxolitinib și de 21,9% (IÎ 95%: 15,7, 29,3) în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două brațe de tratament (RG: 2,38; IÎ 95%: 1,43, 3,94; p=0,0007). Procentajul de pacienți cu un RC a fost de 26,6% în brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 16,1% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Per total, 49 pacienți (31,6%) care au fost inițial randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au trecut în brațul în care s-a administrat ruxolitinib.

Boala cronică grefă-contra-gazdă
În REACH3, 329 pacienți cu bGcG cronică, moderată sau severă, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG cronică la momentul randomizării. Statusul de refractar la corticosteroizi a fost stabilit atunci când pacienții nu au obținut răspuns după 7 zile, au prezentat persistența bolii timp de 4 săptămâni sau scăderea graduală dozei de corticosteroizi a eșuat de două ori.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus fotofereză extracorporeală (EF), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib sau ibrutinib.

Pe lângă ruxolitinib sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv tratamente antiinfecțioase și transfuzii. A fost permisă continuarea utilizării corticosteroizilor și ICN, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, și a terapiilor cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și /sau ICN pentru bGcG cronică, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s-a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG cronică numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG cronice (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG cronice), conform practicii medicale obișnuite.

Pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratament cu ruxolitinib în ziua 169 și ulterior din cauza progresiei bolii, răspunsului mixt sau răspunsului nemodificat, toxicității celui mai bun tratament disponibil sau puseelor de bGcG cronică.

Nu se cunoaște eficacitatea la pacienții care au trecut de la bGcG acută activă la bGcG cronică, fără scăderea dozei de corticosteroizi și orice terapie sistemică. Nu se cunoaște eficacitatea în bGcG acută sau cronică, după transferul de limfocite de la donator (LdD) și nici la pacienți care nu au tolerat tratamentul cu steroizi.

A fost permisă scăderea dozei de ruxolitinib după vizita din ziua 169.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 49 ani (interval între 12 și 76 ani). Studiul a inclus 3,6% pacienți adolescenți, 61,1% pacienți de sex masculin și 75,4% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea la momentul diagnosticării bGcG cronice refractare la corticosteroizi a fost echilibrată între cele două brațe de tratament, cu 41% și 45% moderată, și 59% și 55% severă, în brațele cu tratament cu ruxolitinib și, respectiv, cu cel mai bun tratament disponibil.

Răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament cu ruxolitinib și cel mai bun tratament disponibil a fost caracterizat de i) absența răspunsului sau progresiei bolii după tratamentul cu corticosteroizi timp de minimum 7 zile, la o doză echivalentă de prednison de

1 mg/kg/zi (37,6%, respectiv 44,5%), ii) persistența bolii după 4 săptămâni la doza de 0,5 mg/kg/ zi (35,2% și 25,6%) sau iii) dependență de corticosteriod (27,3%, respectiv 29,9%).

Dintre toți pacienții, 73% și 45% au prezentat implicare a pielii și plămânilor în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib, comparativ cu 69% și 41% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Terapiile sistemice cel mai frecvent utilizate în prealabil pentru bGcG cronică au fost corticosteroizi în monoterapie (43% în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib și 49% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil) și corticosteroizi+ICN (41% pacienți în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib și 42% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Obiectivul final principal a fost RRG în ziua 169, definită ca proporția pacienților din fiecare braț de tratament, cu RC sau RP, fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului conform criteriilor Institutelor Naționale de Sănătate (INS).

Un criteriul final secundar cheie a fost supraviețuirea fără eșec (SFE), un criteriu timp până la apariția unui eveniment de tip compus, incluzând primul eveniment care a avut loc dintre: i) recidivă sau recurență a bolii existente sau deces din cauza bolii existente, ii) mortalitate fără legătură cu recidiva sau iii) adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG cronică.

În REACH3 s-a atins criteriul principal de evaluare. La data analizei primare (data centralizării datelor: 8 mai 2020), RRG în săptămâna 24 a fost superioară în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib (49,7%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (25,6%). A existat o diferență statistic semnificativă între brațele de tratament (test unilateral stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel p<0,0001, bilateral, RO: 2,99; ÎI 95%: 1,86, 4,80). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 12.

În rândul nerespondenților, în ziua 169 în brațele de tratament cu ruxolitinib și cel mai bun tratament disponibil, 2,4%, respectiv 12,8% au prezentat progresia bolii.

Tabelul 12 Rata generală de răspuns în ziua 169 în REACH3

	Ruxolitinib N=165		**Cel mai bun tratament disponibil N=164**	
	n (%)	**IÎ 95%**	**n (%)**	**IÎ 95%**
Răspuns general	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
RG (ÎI 95%)	2,99 (1,86, 4,80)			
Valoare p (bilateral)	p<0,0001			
Răspuns complet	11 (6,7)		5 (3,0)	
Răspuns parțial	71 (43,0)		37 (22,6)	

Criteriul final secundar cheie, SFE, a demonstrat o scădere a riscului, semnificativă din punct de vedere statistic, de 63%, asociată cu ruxolitinib față de cel mai bun tratament disponibil (RR: 0,370; IÎ 95%: 0,268, 0,510, p<0,0001). La 6 luni, majoritatea evenimentelor SFE au fost „adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG” (probabilitatea de apariție a evenimentului a fost de 13,4% față de 48,5% pentru brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Rezultatele pentru „recidivă a bolii existente” și mortalitate fără recidivă (MFR) au fost 2,46% față de 2,57% și 9,19% față de 4,46% pentru brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Nu a fost observată nicio diferență de incidențe cumulate între brațele de tratament atunci când accentual s-a pus numai pe mortalitatea fără recidivă.

Copii şi adolescenţi

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în tratamentul MF și PV. La pacienții adolescenți cu bGcG cu vârsta de peste 2 ani, datele de eficacitate și siguranța se bazează pe cele observate în studiile de fază 3, REACH 2 și REACH 3 și din studiile deschise, cu braț unic de tratament, de fază 2, REACH4 și REACH5 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii şi adolescenţi). Design-ul studiului cu braț unic de tratament nu izolează contribuția ruxolitinib la eficacitatea generală.

Boala acută grefă-contra-gazdă
În studiul REACH4, 45 pacienți copii și adolescenți cu bGcG acută, de gradul II până la IV, au fost tratați cu ruxolitinib pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ruxolitinib. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 [≥12 ani până la <18 ani, N=18], Grupa 2 [≥6 ani până la <12 ani, N=12], Grupa 3 [≥2 ani la <6 ani, N=15] și Grupa 4 [≥28 zile la <2 ani, N=0]). Dozele testate au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m^2 de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienții au fost tratați timp de 24 săptămâni sau până la întreruperea tratamentului. ruxolitinib a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de capsulă/soluție orală la copii şi adolescenţi <12 ani.

Pacienţii au fost înrolați fie cu status de boală refractară la administrarea de steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienţii au fost consideraţi refractari la administrarea de steroizi conform criteriilor instituționale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituționale nu au fost disponibile şi nu li s-a administrat anterior mai mult de un tratament sistemic suplimentar pentru bGcG acută în plus față de corticosteroizi. Pacienţii au fost consideraţi fără tratament dacă nu li s-a administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepția unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG acute). Pe lângă ruxolitinib, pacienţii au fost tratați cu corticosteroizi sistemici şi/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus), iar terapiile topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituționale. În studiul REACH4, 40 pacienți (88,9%) au administrat concomitent ICN. Pacienților li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susținere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv medicamente antiinfecțioase şi suport pentru transfuzii. Administrarea ruxolitinib urma să fie întreruptă în cazul lipsei răspunsului la tratamentul bGcG acută în ziua 28.

Scăderea treptată a ruxolitinib a fost permisă după vizita din ziua 56.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 62,2% (n=28), respectiv 37,8% (n=17) dintre pacienți. În general, 27 pacienți (60,0%) au avut afecțiuni maligne subiacente, cel mai frecvent leucemie (26 pacienți, 57,8%). Dintre cei 45 copii şi adolescenţi înrolați în studiul REACH4, 13 (28,9%) au prezentat bGcG acută, fără tratament anterior, şi 32 (71,1%) au prezentat bGcG acută refractară la corticosteroizi. La momentul inițial, 64,4% dintre pacienți au prezentat bGcG acută de gradul II, 26,7% au prezentat bGcG acută de gradul III și 8,9% au prezentat bGcG acută de gradul IV.

Rata globală de răspuns (RGR) în ziua 28 (criteriul final principal de eficacitate) în REACH4 a fost de 84,4% (IÎ 90%: 72,8, 92,5) la toți pacienţii, cu RC la 48,9% dintre pacienți şi RP la 35,6% dintre pacienți. În ceea ce privește statusul pre-tratament, RGR în ziua 28 a fost de 90,6% la pacienţii refractari la steroizi (SR).

Rata RGR durabilă în ziua 56 (criteriu final secundar cheie) măsurată prin proporția de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut RC sau RP în ziua 56) a fost de 66,7% la toți pacienţii cu REACH4, și 68,8% la pacienţii cu SR.

Boala cronică grefă-contra-gazdă
În studiul REACH5, 45 copii și adolescenți cu bGcG cronică, moderată sau severă, au fost tratați cu ruxolitinib și corticosteroizi +/– ICN pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ruxolitinib. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 [≥12 ani până la <18 ani,

N=22], Grupa 2 [≥6 ani până la <12 ani, N=16], Grupa 3 [≥2 ani la <6 ani, N=7] și Grupa 4 [≥28 zile la <2 ani, N=0]). Dozele testate au fost au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m^2 de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienții au fost tratați timp de 39 cicluri/156 săptămâni sau până la întreruperea tratamentului. Ruxolitinib a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de soluție orală la copii și adolescenți <12 ani.

Pacienţii au fost înrolați fie cu status de boală refractară la steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienţii au fost considerați refractari la steroizi conform criteriilor instituționale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituționale nu au fost disponibile şi nu li s-a administrat anterior tratament sistemic suplimentar pentru bGcG cronică în plus față de corticosteroizi. Pacienţii au fost considerați fără tratament anterior dacă nu li s-au administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepția unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG cronice). În plus față de ruxolitinib, pacienții au continuat să utilizeze corticosteroizi sistemici și/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus) și terapii topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituționale. În studiul REACH5, 23 pacienți (51,1%) au primit concomitent ICN. Pacienţilor li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susținere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv antibiotice şi transfuzii. Tratamentul cu ruxolitinib trebuie întrerupt în cazul lipsei răspunsului la tratamentul cronic cu BGcG în ziua 169.

Scăderea treptată a ruxolitinib a fost permisă după vizita din ziua 169.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 64,4% (n=29), respectiv 35,6% (n=16) dintre pacienți, cu 30 pacienți (66,7%) cu antecedente de afecțiuni maligne subiacente, anterior transplantului, cel mai frecvent leucemie (27 pacienți, 60%).

Dintre cei 45 copii şi adolescenţi înrolați în studiul REACH5, 17 (37,8%) au fost pacienți cu bGcG cronică, netratați anterior şi 28 (62,2%) au fost pacienți cu bGcG cronică și SR. Boala a fost severă la 62,2% dintre pacienți şi moderată la 37,8% dintre pacienți. Treizeci şi unu (68,9%) de pacienți au prezentat afectare cutanată, optsprezece (40%) au prezentat afectare bucală, iar paisprezece (31,1%) au prezentat afectare pulmonară.
RGR în ziua 169 (criteriul final principal de eficacitate) a fost 40% (IÎ 90%: 27,7, 53,3) la toți pacienții
copii și adolescenți din REACH5, și 39,3% la pacienții SR.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ruxolitinib este un compus care aparține clasei 1 din Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (SCPF), cu caracteristici de permeabilitate ridicată, solubilitate ridicată şi dizolvare rapidă. În studiile clinice, ruxolitinib este absorbit rapid după administrarea pe cale orală, cu concentrația plasmatică maximă (C_{max}) atinsă în aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Pe baza unui studiu al echilibrului masei efectuat la om, absorbția orală a ruxolitinib, sub formă de ruxolitinib sau de metaboliți formați în timpul primului pasaj, este de 95% sau mai mare. Valoarea medie a Cmax a ruxolitinib şi expunerea totală (ASC) au crescut proporțional cu doza la administrarea unei doze unice între 5 până la 200 mg. Nu a existat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic în farmacocinetica ruxolitinib la administrarea unei mese cu conținut ridicat de lipide. Cmax medie a scăzut moderat (24%) în timp ce ASC medie a rămas aproximativ nemodificată (creștere 4%) la administrarea dozei împreună cu o masă cu conținut ridicat de lipide.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 75 litri la pacienţii cu MF şi PV, 67,5 litri la pacienţii adolescenţi şi adulți cu bGcG acută şi 60,9 litri la pacienţii adolescenţi şi adulți cu bGcG cronică. Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 30 litri la pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută sau cronică şi cu o suprafață corporală (SC) sub 1 m^2.

La concentrațiile relevante din punct de vedere clinic ale ruxolitinib, legarea la proteinele plasmatice in vitro este de aproximativ 97%, în cea mai mare parte legându-se de albumină. Un studiu efectuat prin autoradiografia întregului corp la şobolan a evidențiat faptul că ruxolitinib nu trece de bariera hemato-encefalică.

Metabolizare

Ruxolitinib este metabolizat, în principal, de izoenzima CYP3A4 (>50%), cu o contribuție suplimentară de la izoenzima CYP2C9. Compusul primar este entitatea predominantă în plasma umană, reprezentând aproximativ 60% din materialul aferent medicamentului aflat în circulație. Doi metaboliți majori şi activi sunt prezenți în plasmă, reprezentând 25% şi 11% din ASC a compusului primar. Acești metaboliți dețin între o jumătate şi o cincime din activitatea farmacologică aferentă JAK primar. Suma totală a tuturor metaboliților activi contribuie la 18% din farmacodinamica totală a ruxolitinib. La concentrații relevante din punct de vedere clinic, ruxolitinib nu inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 şi nu este un inductor potent al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 pe baza studiilor efectuate in vitro. In vitro, datele indică faptul că ruxolitinib poate inhiba P-gp şi BCRP.

Eliminare

Ruxolitinib este eliminat, în principal, prin metabolizare. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a ruxolitinib este de aproximativ 3 ore. În urma administrării unei doze unice orale de ruxolitinib marcat cu [^{14}C] la subiecți adulți sănătoși, eliminarea a avut loc, în principal, prin metabolizare, 74% din radioactivitate eliminându-se prin urină, iar 22% prin materiile fecale. Medicamentul părinte nemodificat a reprezentat mai puțin de 1% din radioactivitatea totală eliminată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Proporționalitatea dozei a fost demonstrată în cadrul studiilor cu doză unică şi multiplă.

Grupe speciale de pacienți

Efectele vârstei, sexului sau rasei
Pe baza studiilor efectuate la subiecţii sănătoși, nu au fost observate diferențe relevante privind farmacocinetica ruxolitinib cu privire la sex şi rasă.

Farmacocinetică populațională
Într-o evaluare a farmacocineticii la pacienţii cu MF, nu a fost evidentă nicio relație între clearance-ul oral şi vârsta sau rasa pacientului. Clearance-ul oral anticipat a fost de 17,7 l/h la femei şi 22,1 l/oră la bărbați, cu o variabilitate între subiecți de 39% la pacienţii cu MF. Clearance-ul a fost de 12,7 l/oră la pacienţii cu PV, cu o variabilitate între subiecți de 42% şi fără nicio relație aparentă între clearance-ul oral şi sexul, vârsta sau rasa pacientului, pe baza evaluării farmacocinetice a populației la pacienţii cu PV. Clearance-ul a fost de 10,4 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG acută și de 7,8 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG cronică, cu o variabilitate între subiecți de 49%. La pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută sau cronică şi cu un SC sub 1 m^2, clearance-ul a fost cuprins între 6,5 şi 7 l/oră. Nu a existat nicio relație aparentă între clearance-ul oral și sexul, vârsta sau rasa pacienților, pe baza unei evaluări populaționale farmacocinetice la pacienții cu bGcG. La o doză de 10 mg de două ori pe zi, expunerea a fost crescută la pacienții cu bGcG cu SC redusă. La subiecții cu SC de 1 m^2, 1,25 m^2 și 1,5 m^2, expunerea medie anticipată (ASC) a fost cu 31%, 22% și 12% mai mare decât la adultul tipic (1,79 m^2).

Copii şi adolescenţi
Nu s-a stabilit farmacocinetica ruxolitinib la copii şi adolescenţi, cu vârsta sub 18 ani, cu MF și PV.

Similar pacienților adulți cu bGcG, ruxolitinib a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți cu bGcG. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani, administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi, a determinat o expunere comparabilă cu cea obținută la o doză de

10 mg de două ori pe zi la adolescenți și adulți cu bGcG acută și cronică, confirmând ipoteza de extrapolare a dozelor bazată pe corelarea expunerii. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu bGcG acută și cronică, corelarea expunerii a sugerat o doză de 8 mg/m^2 de două ori pe zi.

Ruxolitinib nu a fost evaluat la pacienții copii cu bGcG acută sau cronică, cu vârsta sub 2 ani, prin urmare, s-a utilizat un model care explică aspectele legate de vârstă la pacienţii mai tineri pentru a anticipa expunerea la acești pacienți, pe baza datelor provenite de la pacienţii adulți.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, centralizate, la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută sau cronică, clearance-ul ruxolitinib a scăzut odată cu scăderea SC. După corectarea efectului SC, alți factori demografici, cum sunt vârsta, greutatea corporală și indicele de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la ruxolitinib.

Insuficienţă renală
Funcția renală a fost stabilită utilizând atât Modificarea Dietei în Boala Renală (MDBR) şi creatinina urinară. În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg, expunerea la ruxolitinib a fost similară la pacienţii cu diverse grade de insuficienţă renală şi la cei cu funcţie renală normală. Cu toate acestea, valorile plasmatice ale ASC ale metaboliților ruxolitinib au avut tendința de a crește odată cu creșterea severității insuficienței renale, crescând cel mai pronunțat la subiecţii cu insuficienţă renală severă. Nu se cunoaște dacă expunerea crescută la metabolit ridică probleme de siguranță. Se recomandă modificarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu boală renală terminală (vezi pct. 4.2). Administrarea numai odată cu efectuarea dializei reduce expunerea la metabolit, dar şi efectul farmacodinamic, mai ales în zilele dintre ședințele de dializă.

Insuficienţă hepatică
În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg la pacienţii cu diverse grade de insuficienţă hepatică, ASC medie a ruxolitinib a crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată şi severă, cu 87%, 28%, respectiv 65%, comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală. Nu a existat nicio relație clară între ASC şi gradul de insuficienţă hepatică pe baza scorurilor Child-Pugh. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost prelungit la pacienţii cu insuficienţă hepatică comparativ cu subiecţii sănătoşi (4,1 până la 5,0 ore comparativ cu 2,8 ore). Se recomandă reducerea dozei cu aproximativ 50% la pacienţii cu MF și PV cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2). La pacienții cu bGcG cu insuficienţă hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ruxolitinib a fost evaluat în cadrul studiilor farmacologice de siguranţă, de toxicitatea dozei repetate, genotoxicitate şi toxicitatea funcţiei de reproducere şi în cadrul unui studiu de carcinogenitate. Organele-ţintă asociate cu acţiunea farmacologică a ruxolitinib în cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate includ măduva osoasă, sângele periferic şi ţesuturile limfoide. La câine au fost observate infecţii asociate, în general, cu imunosupresia. În cadrul unui studiu de telemetrie la câine, au fost observate reduceri adverse ale tensiunii arteriale împreună cu creşteri ale ritmului cardiac şi o reducere adversă a volumului pe minut a fost observată în cadrul unui studiu privind funcţia respiratorie la şobolan. În cadrul studiilor la câine și șobolan, marjele (pe baza C_{max} nelegată) la nivel non-advers au fost de 15,7, respectiv 10,4 mai mari decât doza maximă recomandată la om de 25 mg de două ori pe zi. Într-o evaluare a efectelor neurofarmacologice ale ruxolitinib nu au fost observate efecte.

În studiile efectuate la șobolani tineri, administrarea ruxolitinib a determinat efecte asupra creșterii și parametrilor osoși. S-a observat o creștere osoasă scăzută la doze de ≥5 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere (similar cu nou-născutul la om) și la ≥15 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în zilele 14 sau 21 (similar cu copilul mic 1–3 ani la om). S-au observat fracturi și avort prematur la șobolani, la doze de ≥30 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere. Pe baza ASC a fracțiunii libere, expunerea la NOAEL (valoare a dozei fără reacții adverse observate) la șobolanii tineri, tratați devreme, în ziua 7 după naștere, a fost de 0,3 ori mai mare decât cea la pacienții adulți, la o doză de 25 mg de două ori pe zi, în timp ce creșterea osoasă și fracturile au apărut la expuneri de 1,5, respectiv 13 ori mai mari decât la pacienții adulți, la o

doză zilnică de 25 mg de două ori pe zi. În general, efectele au fost mai severe atunci când administrarea a fost începută mai devreme în perioada postnatală. În afara dezvoltării osoase, efectele ruxolitinib la șobolanii tineri au fost similare cu cele observate la șobolanii adulți. Șobolanii tineri au fost mai sensibili decât cei adulți la toxicitatea ruxolitinib.

Ruxolitinib a redus greutatea fetală şi a crescut pierderea post-implantare în cadrul studiilor la animale. Nu au existat dovezi ale unui efect teratogen la şobolan şi iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparativ cu cea mai ridicată doză clinică au fost reduse, prin urmare, rezultatele au o relevanță limitată pentru om. Nu au fost observate efecte asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală şi postnatală, au fost observate o perioadă gestațională ușor prelungită, un număr redus al situsurilor de implantare şi un număr redus al puilor născuți. La pui, au fost observate o greutate corporală iniţială medie scăzută şi perioade scurte creștere ponderală medie scăzută. La șobolan, în timpul alăptării, ruxolitinib și/sau metaboliții săi au fost eliminați în lapte cu o concentrație de 13 ori mai mare decât concentrația plasmatică maternă. Ruxolitinib nu a fost mutagen sau clastogen. Ruxolitinib nu a fost carcinogen în modelul transgenic Tg.rasH2 la șoarece.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă K-30
Amidonoglicolat de sodiu
Hidroxipropilceluloză
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PCTFE/PVC-AL sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

- Ambalaje cu 14, 20, 56 sau 196 comprimate sau ambalaje multiple conținând 168 (3 cutii cu 56) comprimate în blistere.
- Ambalaje cu 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 sau 196 × 1 comprimate sau ambalaje multiple conținând 168 × 1 (3 cutii cu 56 × 1) comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
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 comprimate
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 comprimate
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 comprimate
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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de Punere pe Piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
20 comprimate
56 comprimate
196 comprimate
14 × 1 comprimate
20 × 1 comprimate
56 × 1 comprimate
196 × 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Ambalaj multiplu: 168 (3 cutii cu 56) comprimate.
Ambalaj multiplu: 168 × 1 (3 cutii cu 56 × 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

56 comprimate. Componenta a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.
56 × 1 comprimate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/007 56 comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate
ruxolitinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du





INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 10 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
20 comprimate
56 comprimate
196 comprimate
14 × 1 comprimate
20 × 1 comprimate
56 × 1 comprimate
196 × 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 10 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Ambalaj multiplu: 168 (3 cutii cu 56) comprimate.
Ambalaj multiplu: 168 × 1 (3 cutii cu 56 × 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 10 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

56 comprimate. Componenta a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.
56 × 1 comprimate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/017 56 comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate
ruxolitinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du





INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 15 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
20 comprimate
56 comprimate
196 comprimate
14 × 1 comprimate
20 × 1 comprimate
56 × 1 comprimate
196 × 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 15 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Ambalaj multiplu: 168 (3 cutii cu 56) comprimate.
Ambalaj multiplu: 168 × 1 (3 cutii cu 56 × 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 15 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

56 comprimate. Componenta a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.
56 × 1 comprimate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/027 56 comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate
ruxolitinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du





INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 20 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
20 comprimate
56 comprimate
196 comprimate
14 × 1 comprimate
20 × 1 comprimate
56 × 1 comprimate
196 × 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 20 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Ambalaj multiplu: 168 (3 cutii cu 56) comprimate.
Ambalaj multiplu: 168 × 1 (3 cutii cu 56 × 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate
ruxolitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ruxolitinib 20 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

56 comprimate. Componenta a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.
56 × 1 comprimate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2076/037 56 comprimate (ambalaj multiplu)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 comprimate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate
ruxolitinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du





B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse posibile care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră dar în prospect se va menționa doar „dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ruxolitinib Zentiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ruxolitinib Zentiva
3. Cum să luați Ruxolitinib Zentiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ruxolitinib Zentiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ruxolitinib Zentiva și pentru ce se utilizează

Ruxolitinib Zentiva conține substanța activă ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu splină mărită sau cu simptome asociate mielofibrozei, o formă rară de cancer al sângelui.

De asemenea, Ruxolitinib Zentiva este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

De asemenea, Ruxolitinib Zentiva este utilizat pentru a trata:
- copiii cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă și adulții cu boala grefă-contra-gazdă acută (bGcG).
- copiii cu vârsta de 6 luni și peste această vârstă și adulții cu boala bGcG cronică.

Există două forme de bGcG: o formă incipientă numită acută, care apare, de obicei, la scurt timp după transplant și care poate afecta pielea, ficatul și tractul gastrointestinal și o formă numită bGcG cronică, care apare mai târziu, de obicei, la interval de săptămâni sau luni de la transplant. Aproape orice organ poate fi afectat de bGcG cronică.

Cum acționează Ruxolitinib Zentiva
Mărirea splinei este una dintre caracteristicile mielofibrozei. Mielofibroza este o tulburare a măduvei osoase, în care măduva este înlocuită de țesut cicatrizat. Măduva anormală nu mai poate produce suficiente celule normale ale sângelui și, prin urmare, splina se mărește semnificativ. Prin blocarea acțiunii anumitor enzime (numite JAK), Ruxolitinib Zentiva poate reduce dimensiunea splinei la pacienții cu mielofibroză și poate atenua simptomele, cum sunt febră, transpirații în timpul nopții, durere la nivelul oaselor și scădere în greutate la pacienții cu mielofibroză. Ruxolitinib Zentiva poate ajuta la reducerea riscului apariției complicațiilor grave ale sângelui sau vaselor de sânge.

Policitemia vera este o tulburare a măduvei osoase, în care măduva produce prea multe globule roșii. Sângele devine mai gros ca urmare a numărului crescut de celule roșii. Ruxolitinib Zentiva poate atenua simptomele, reduce volumul splenic şi volumul de globule roșii produse la pacienţii cu policitemia vera, blocând selectiv enzimele numite Janus Associated Kinases (JAK1 şi JAK2), astfel putând reduce riscul apariției complicațiilor grave ale sângelui sau vaselor de sânge.

Boala grefă-contra-gazdă este o complicație care apare după transplant atunci când celulele specifice (celule T) din grefa donorului (spre exemplu, măduva osoasă) nu recunosc celulele/organele gazdă și le atacă. Blocând selectiv enzimele numite kinaze Janus JAK1 și JAK2, Ruxolitinib Zentiva reduce semnele și simptomele formelor acute și cronice ale bolii grefă-contra-gazdă, determinând ameliorarea bolii și supraviețuirea celulelor transplantate.

Dacă aveți orice întrebări privind modul în care acționează Ruxolitinib Zentiva sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ruxolitinib Zentiva

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot diferi de informațiile generale din acest prospect.

Nu luați Ruxolitinib Zentiva
- dacă sunteți alergic la ruxolitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi punctul 2 „Sarcina, alăptarea și contracepția”).

Atenționări şi precauții

Înainte să luați Ruxolitinib Zentiva, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
- aveți orice infecții. Poate fi necesară tratarea infecției înainte de a începe tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva.
- ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați intrat în contact cu persoane care au sau au avut tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru a vedea dacă aveți tuberculoză sau orice alte infecții.
- ați avut vreodată hepatita B.
- aveți orice probleme cu rinichii sau aveți sau ați avut orice probleme cu ficatul deoarece medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză diferită de Ruxolitinib Zentiva.
- ați avut vreodată cancer, mai ales cancer al pielii.
- aveți sau ați avut probleme cardiace.
- aveți vârsta de 65 de ani sau peste. Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă pot prezenta un risc crescut de probleme cardiace, inclusiv infarct miocardic și anumite tipuri de cancer.
- sunteți fumător sau ați fumat în trecut.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în timpul tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva dacă:
- prezentați febră, frisoane sau alte simptome ale infecțiilor.
- prezentați tuse cronică însoțită de expectorații cu sânge, febră, transpirație nocturnă şi pierdere în greutate (acestea pot fi semne ale tuberculozei).
- prezentați oricare dintre simptomele următoare sau dacă orice persoană apropiată de dumneavoastră observă că prezentați oricare dintre aceste simptome: confuzie sau dificultate de gândire, pierdere a echilibrului sau dificultate de mers, stângăcie, dificultate la vorbire, putere redusă sau slăbiciune într-o parte a corpului dumneavoastră, vedere începțoșată şi/sau pierdere a vederii. Acestea pot fi semne ale unei infecții grave a creierului, iar medicul dumneavoastră vă poate sugera efectuarea unor investigații suplimentare şi monitorizarea stării dumneavoastră.

- dezvoltați erupții trecătoare pe piele dureroase, însoțite de vezicule (acestea sunt semne ale herpesului)
- prezentați modificări la nivelul pielii. Acest lucru poate necesita monitorizare ulterioară deoarece au fost raportate anumite tipuri de cancer al pielii (non-melanice).
- prezentați scurtare bruscă a respirației sau dificultăți la respirație, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflare a piciorului sau brațului, durere sau sensibilitate la nivelul piciorului, înroșire sau modificare a culorii pielii la nivelul piciorului sau brațului, deoarece acestea pot fi semne ale prezenței unor cheaguri de sânge în vene.

Copii şi adolescenţi
Acest medicament nu este utilizat pentru administrare la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani care au mielofibroză sau policitemie vera, pentru că nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

În tratamentul bolii grefă-contra-gazdă, ruxolitinib poate fi utilizat la pacienții cu vârsta de 28 de zile și peste această vârstă.
Pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi trebuie să utilizeze o formă farmaceutică diferită, adecvată vârstei lor. Alte medicamente care conțin ruxolitinib pot fi disponibile sub formă de soluție orală.

Ruxolitinib Zentiva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În timp ce luați Ruxolitinib Zentiva, nu trebuie să începeți niciodată administrarea unui medicament nou, fără să discutați mai întâi cu medicul care v-a prescris Ruxolitinib Zentiva. Acestea includ medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante sau terapii alternative.

Este foarte important să menționați medicamentele care conțin oricare dintre următoarele substanțe active, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza de Ruxolitinib Zentiva:
- Unele medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor:
    - medicamente utilizate pentru a trata boli fungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol şi voriconazol)
    - antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (claritromicină, telitromicină, ciprofloxacină sau eritromicină)
    - medicamente pentru tratarea infecțiilor virale, inclusiv infecție cu HIV/AIDS (cum sunt amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
    - medicamente utilizate pentru tratarea hepatitei C (boceprevir, telaprevir).
- Un medicament pentru tratarea depresiei (nefazodonă).
- Medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale crescute şi senzației de presiune, greutate sau durere în piept (angină pectorală stabilă) (mibefradil sau diltiazem).
- Un medicament pentru tratarea arsurilor la stomac (cimetidină).
- Un medicament pentru tratarea bolilor inimii (avasimib).
- Medicamente utilizate pentru oprirea convulsiilor sau crizelor epileptice (fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital şi alte antiepileptice).
- Medicamente pentru tratarea tuberculozei (TB) (rifabutină sau rifampicină).
- Un medicament din plante utilizat pentru tratarea depresiei (sunătoare (Hypericum perforatum)).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și contracepția
Sarcina
- Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Nu luați Ruxolitinib Zentiva în timpul sarcinii (vezi secțiunea 2 ”Nu luați Ruxolitinib Zentiva”).

Alăptarea
- Nu alăptați în timpul administrării Ruxolitinib Zentiva (vezi punctul 2 ”Nu luați Ruxolitinib Zentiva”). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Contracepție
- Administrarea Ruxolitinib Zentiva nu este recomandată femeilor care pot deveni gravide și care nu utilizează metode de contracepție. Discutați cu medicul dumneavoastră despre modul în care să luați măsuri adecvate de contracepție pentru a evita să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ruxolitinib Zentiva.
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă deveniți gravidă în timpul utilizării Ruxolitinib Zentiva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Dacă prezentați amețeli după ce luați Ruxolitinib Zentiva, nu conduceți vehicule sau nu utilizați utilaje.

Ruxolitinib Zentiva conține lactoză și sodiu

Ruxolitinib Zentiva conține lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu.

3. Cum să luați Ruxolitinib Zentiva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înainte de a începe tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva şi în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a găsi cea mai bună doză, pentru a vedea cum răspundeți la tratament și dacă Ruxolitinib Zentiva are un efect nedorit. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza sau să vă întrerupă tratamentul. Medicul dumneavoastră va verifica cu atenție dacă prezentați orice semne sau simptome de infecție înainte de a începe tratamentul cu Ruxolitinib Zentiva și în timpul tratamentului cu acesta.

Mielofibroză
- Adulți: Doza inițială recomandată este de 5 până la 20 mg de două ori pe zi. Doza maximă este de 25 mg de două ori pe zi.

Policitemia vera
- Adulți: Doza inițială recomandată este de 10 mg de două ori pe zi. Doza maximă este de 25 mg de două ori pe zi.

Boala grefă-contra-gazdă acută și cronică
- Copii cu vârsta de 6 ani până la sub 12 ani: Doza inițială recomandată este de 5 mg de două ori pe zi.
- Copii cu vârsta de 12 ani și peste și adulți: Doza inițială recomandată este de 10 mg de două ori pe zi

Alte medicamente care conțin ruxolitinib pot fi disponibile sub formă de soluție orală pentru copiii cu vârsta sub 6 ani și pentru pacienții care au dificultăți la înghițirea întregului comprimat.

Trebuie să luați Ruxolitinib Zentiva în fiecare zi, la aceeași oră, cu sau fără alimente.

Medicul dumneavoastră vă va spune întotdeauna cât de multe comprimate de Ruxolitinib Zentiva trebuie să luați.

Trebuie să continuați să luați Ruxolitinib Zentiva atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Ruxolitinib Zentiva decât trebuie
Dacă luați din greșeală mai mult Ruxolitinib Zentiva decât v-a prescris medicul dumneavoastră, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă uitați să luați Ruxolitinib Zentiva
Dacă uitați să luați Ruxolitinib Zentiva, luați următoarea doză la ora potrivită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai multe reacții adverse asociate cu Ruxolitinib Zentiva sunt ușoare până la moderate şi, în general, vor dispărea după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

Mielofibroza şi policitemia vera

Unele reacții adverse pot fi grave

Solicitați imediat asistență medicală înainte de a lua următoarea doză programată dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- orice semn de sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, cum sunt scaune de culoare neagră sau scaune cu sânge sau vărsături cu sânge
- învinețire şi/sau sângerare neașteptate, oboseală neobișnuită, respirație întretăiată în timpul mișcării fizice sau la repaus, piele neobișnuit de palidă sau infecții frecvente – semne posibile ale unor afecțiuni ale sângelui)
- erupții dureroase ale pielii însoțite de vezicule – semne posibile ale herpesului (*herpes zoster*)
- febră, frisoane sau alte simptome ale infecțiilor
- număr redus al celulelor roșii din sânge (*anemie*), număr redus al celulelor albe din sânge (neutropenie) sau număr redus de trombocite (*trombocitopenie*)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- orice semn de sângerare la nivelul creierului, cum sunt modificare bruscă a conștienței, durere de cap persistentă, amorțeală, senzație de furnicături, slăbiciune sau paralizie

Alte reacții adverse
Alte reacții adverse posibile includ reacțiile următoare, enumerate mai jos. Dacă prezentați aceste reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- concentrație mare a colesterolului sau grăsimilor din sânge (*hipertrigliceridemie*)
- rezultate anormale ale analizelor funcției ficatului
- amețeli
- durere de cap
- infecții ale tractului urinar

- creștere în greutate
- febră, tuse, dificultate sau durere la respirație, respirație șuierătoare, durere în piept în timpul respirației – simptome posibile ale pneumoniei
- tensiune arterială mare (*hipertensiune arterială*), care poate fi, de asemenea, cauza amețelilor şi durerilor de cap
- constipație
- concentrație crescută a lipazei în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- număr scăzut al tuturor celor trei tipuri de celule ale sângelui: globule roșii, globule albe și trombocite (*pancitopenie*)
- eliminare frecventă de gaze din stomac (flatulenţă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- tuberculoză
- reapariția infecției cu virusul hepatitei B (care poate cauza îngălbenire a pielii și albului ochilor, urină închisă la culoare, durere în partea dreaptă a stomacului, febră și greață sau stare de rău).

Boala grefă-contra-gazdă (bGcG)

Unele reacții adverse pot fi grave

Solicitați imediat asistență medicală înainte de a lua doza următoare programată dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- semne ale infecțiilor însoțite de febră, asociate cu:
  - dureri musculare, înroșire a pielii și/sau dificultate la respirație (infecție cu cytomegalovirus)
  - durere la urinare (infecții ale căilor urinare)
  - bătăi rapide ale inimii, confuzie și respirație rapidă (sepsis, o boală asociată cu o infecție și inflamație generalizată)
- infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii
- sângerare sau apariția spontană de vânătăi – simptome posibile ale trombocitopeniei, care este cauzată de un număr scăzut de trombocite

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- durere de cap
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- rezultate anormale ale analizelor de sânge, inclusiv:
  - nivel crescut al lipazei și/sau amilazei
  - valori crescute ale colesterolului
  - funcționare abnormală a ficatului
  - valori crescute ale unei enzime musculare (nivel crescut al creatin fosfokinazei)
  - nivel crescut al creatininei, o enzimă care poate indica faptul că rinichii dumneavoastră nu funcționează corect
  - valori scăzute ale tuturor celor trei tipuri de celule sangvine: globule roșii, celule albe și trombocite (pancitopenie)
- greață (senzație de rău)
- oboseală, epuizare, paloare a pielii – semne posibile ale anemiei, cauzate de nivelul scăzut al globulelor roșii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- febră, dureri musculare, durere sau dificultate la urinare, vedere încețoșată, tuse, răceală sau dificultate la respirație – simptome posibile ale infecției cu virusul BK

- creștere în greutate
- constipație

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ruxolitinib Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după "EXP".

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ruxolitinib Zentiva
Substanța activă din Ruxolitinib Zentiva este ruxolitinib
- Fiecare comprimat de 5 mg de Ruxolitinib Zentiva conține ruxolitinib 5 mg.
- Fiecare comprimat de 10 mg de Ruxolitinib Zentiva conține ruxolitinib 10 mg.
- Fiecare comprimat de 15 mg de Ruxolitinib Zentiva conține ruxolitinib 15 mg.
- Fiecare comprimat de 20 mg de Ruxolitinib Zentiva conține ruxolitinib 20 mg.

Celelalte ingrediente sunt: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, povidonă K-30, amidonogliconat de sodiu, hidroxipropilceluloză, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

Cum arată Ruxolitinib Zentiva și conținutul ambalajului

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimate sunt comprimate rotunde de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „5" pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimate sunt comprimate rotunde de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „10" pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimate sunt comprimate oblongi de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „15" pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu lățimea de aproximativ 7 mm și lungimea de aproximativ 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimate sunt comprimate oblongi de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „20" pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu lățimea de aproximativ 7,4 mm și lungimea de aproximativ 16,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva este furnizat în blistere din PVC/PCTFE/PVC-AL sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

- Ambalaje cu 14, 20, 56 sau 196 comprimate sau ambalaje multiple conținând 168 (3 cutii cu 56) comprimate în blistere.
- Ambalaje cu 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 sau 196 × 1 comprimate sau ambalaje multiple conținând 168 × 1 (3 cutii cu 56 × 1) comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/.