PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 67,87 mg laktózy (ako monohydrát).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 135,74 mg laktózy (ako monohydrát).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 203,62 mg laktózy (ako monohydrát).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 271,49 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
Biele až takmer biele okrúhle tablety s vyrazeným označením „5“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom približne 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
Biele až takmer biele okrúhle tablety s vyrazeným označením „10“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom približne 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
Biele až takmer biele podlhovasté tablety s vyrazeným označením „15“ na jednej strane a hladké na druhej strane, so šírkou približne 7 mm a dĺžkou približne 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
Biele až takmer biele podlhovasté tablety s vyrazeným označením „20“ na jednej strane a hladké na druhej strane, so šírkou približne 7,4 mm a dĺžkou približne 16,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Myelofibróza (MF)
Ruxolitinib Zentiva je indikovaný na liečbu splenomegálie súvisiacej s ochorením alebo jeho príznakov u dospelých pacientov s primárnou myelofibrózou (známou aj ako chronická idiopatická myelofibróza), myelofibrózou po polycythaemii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii.

Polycythaemia vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s polycythaemiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu.

Reakcia štepu proti hostiteľovi (*Graft versus host disease*, GvHD)

Akútna GvHD
Ruxolitinib Zentiva je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 28 dní a starších s akútnou reakciou štepu proti hostiteľovi, ktorí neodpovedajú adekvátne na kortikosteroidy alebo inú systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

Chronická GvHD
Ruxolitinib Zentiva je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov a starších s chronickou reakciou štepu proti hostiteľovi, ktorí neodpovedajú adekvátne na kortikosteroidy alebo inú systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Ruxolitinibom Zentiva má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím liečby Ruxolitinibom Zentiva sa musí vykonať kompletné vyšetrenie krvného obrazu, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek.

Pokým nie sú dávky Ruxolitinibu Zentiva stabilizované, je potrebné každé 2 až 4 týždne monitorovať a kompletne vyšetriť krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek, a následne podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Začiatočná dávka
Myelofibróza (MF)
Odporúčaná začiatočná dávka Ruxolitinibu Zentiva pri MF je založená na počte krvných doštičiek (pozri Tabuľku 1):

Tabuľka 1 Začiatočná dávka pri myelofibróze

Počet krvných doštičiek	**Začiatočná dávka**
Vyšší ako 200 000/mm^3	20 mg dvakrát denne
100 000 až 200 000/mm^3	15 mg dvakrát denne
75 000 až menej ako 100 000/mm^3	10 mg dvakrát denne
50 000 až menej ako 75 000/mm^3	5 mg dvakrát denne

Polycythaemia vera (PV)
Odporúčaná začiatočná dávka Ruxolitinibu Zentiva pri PV je 10 mg dvakrát denne.

Reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD)
Odporúčaná začiatočná dávka Ruxolitinibu Zentiva pri akútnej a chronickej GvHD je určená podľa veku (pozri Tabuľky 2 a 3):

Tabuľka 2 Začiatočná dávka pri akútnej reakcii štepu proti hostiteľovi

Veková skupina	**Začiatočná dávka**
12 rokov a viac	10 mg dvakrát denne
Od 6 rokov do menej ako 12 rokov	5 mg dvakrát denne
Od 28 dní do menej ako 6 rokov	8 mg/m^2 dvakrát denne

Tabuľka 3 Začiatočná dávka pri chronickej reakcii štepu proti hostiteľovi

Veková skupina	**Začiatočná dávka**
12 rokov a viac	10 mg dvakrát denne
Od 6 rokov do menej ako 12 rokov	5 mg dvakrát denne
Od 6 mesiacov do menej ako 6 rokov	8 mg/m^2 dvakrát denne

Tieto začiatočné dávky pri GvHD sa môžu podávať pacientom, ktorí sú schopní prehltnúť celé tablety.

Tablety Ruxolitinib Zentiva nie sú vhodné pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, ani pre deti mladšie ako 6 rokov. Pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu byť pod inými obchodnými názvami dostupné iné liekové formy. Pokyny týkajúce sa začiatočného dávkovania sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku príslušnej liekovej formy.

Ruxolitinib Zentiva sa môže pridať ku kortikosteroidom a/alebo inhibítorom kalcineurínu (*calcineurin inhibitors,* CNI).

Úpravy dávky
Dávky možno titrovať na základe účinnosti a bezpečnosti.

Myelofibróza a polycythaemia vera
Ak sa účinnosť považuje za nedostatočnú a hodnoty krvného obrazu sú adekvátne, môžu sa dávky zvýšiť maximálne o 5 mg dvakrát denne až po maximálnu dávku 25 mg dvakrát denne.

Začiatočná dávka sa nesmie zvyšovať počas prvých štyroch týždňov liečby a potom nie častejšie ako v 2-týždňových intervaloch.

Liečba sa musí prerušiť pri počte krvných doštičiek nižšom ako 50 000/mm^3 alebo pri absolútnom počte neutrofilov nižšom ako 500/mm^3. Liečba pri PV sa má prerušiť aj vtedy, ak sú hodnoty hemoglobínu nižšie ako 8 g/dl. Po obnovení hodnôt krvného obrazu nad tieto hodnoty možno pokračovať v dávkovaní 5 mg dvakrát denne a postupne zvyšovať na základe podrobného monitorovania kompletného krvného obrazu vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek.

Ak počet krvných doštičiek klesne, ako je vyznačené v Tabuľke 4, je potrebné zvážiť zníženie dávky, aby sa predišlo prerušeniu užívania pre trombocytopéniu.

Tabuľka 4 Odporúčané dávkovanie pre pacientov s MF, ktorí majú trombocytopéniu

	Dávka v čase poklesu krvných doštičiek				
	25 mg dvakrát denne	20 mg dvakrát denne	15 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne
Počet krvných doštičiek	**Nová dávka**				
100 000 až <125 000/mm^3	20 mg dvakrát denne	15 mg dvakrát denne	Bez zmeny	Bez zmeny	Bez zmeny

75 000 až <100 000/mm^3	10 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	Bez zmeny	Bez zmeny
50 000 až <75 000/mm^3	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	Bez zmeny
Menej ako 50 000/mm^3	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť

Zníženie dávky pri PV sa má zvážiť aj vtedy, ak hemoglobín klesne pod 12 g/dl a odporúča sa, ak klesne pod 10 g/dl.

Reakcia štepu proti hostiteľovi
Zníženie dávky a dočasné prerušenie liečby môže byť potrebné u pacientov s GvHD, ktorí majú trombocytopéniu, neutropéniu alebo zvýšený celkový bilirubín po štandardnej podpornej liečbe vrátane rastových faktorov, po liečbach antiinfektívami a transfúziách. Odporúča sa zníženie dávky o jednu úroveň (z 10 mg dvakrát denne na 5 mg dvakrát denne alebo z 5 mg dvakrát denne na 5 mg jedenkrát denne). U pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať Ruxolitinib Zentiva v dávke 5 mg jedenkrát denne, sa má liečba prerušiť. Podrobné odporúčania pre dávkovanie sú uvedené v Tabuľke 5.

Tabuľka 5 Odporúčané dávkovanie pre pacientov s GvHD počas liečby ruxolitinibom, ktorí majú trombocytopéniu, neutropéniu alebo zvýšený celkový bilirubín

Laboratórny parameter	**Odporúčané dávkovanie**
Počet krvných doštičiek <20 000/mm^3	Znížiť dávku Ruxolitinibu Zentiva o jednu úroveň. Ak sa v priebehu siedmich dní zvýši počet krvných doštičiek na ≥20 000/mm^3, dávka sa môže zvýšiť na začiatočnú úroveň dávky, v opačnom prípade ponechať zníženú dávku
Počet krvných doštičiek <15 000/mm^3	Pozastaviť Ruxolitinib Zentiva, kým sa počet krvných doštičiek nezvýši na ≥20 000/mm^3, potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň
Absolútny počet neutrofilov (ANC) ≥500/mm^3 až <750/mm^3	Znížiť dávku Ruxolitinibu Zentiva o jednu úroveň. Ak sa ANC zvýši na >1 000/mm^3, pokračovať so začiatočnou dávkou
Absolútny počet neutrofilov <500/mm^3	Pozastaviť Ruxolitinib Zentiva, kým sa nezvýši ANC na >500/mm^3, potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň. Ak bude ANC >1 000/mm^3, dávkovanie môže pokračovať na úrovni začiatočnej dávky.
Zvýšenie celkového bilirubínu nespôsobené GvHD (bez pečeňovej GvHD)	>3,0 až 5,0 × horná hranica normálu (ULN): Pokračovať s Ruxolitinibom Zentiva so zníženou dávkou o jednu úroveň až do ≤3,0 × ULN.
	>5,0 až 10,0 × ULN: Pozastaviť Ruxolitinib Zentiva na maximálne 14 dní, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 × ULN. Ak bude celkový bilirubín ≤3,0 × ULN, dávkovanie môže pokračovať aktuálnou dávkou. Ak po 14 dňoch nebude ≤3,0 × ULN, pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň
	>10,0 × ULN: Pozastaviť Ruxolitinib Zentiva, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 × ULN, potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň.
Zvýšenie celkového bilirubínu spôsobené GvHD (s pečeňovou GvHD)	>3,0 × ULN: Pokračovať s Ruxolitinibom Zentiva so zníženou dávkou o jednu úroveň, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 × ULN.

Úprava dávky pri súbežnom podávaní silných CYP3A4 inhibítorov alebo duálnych CYP2C9/3A4 inhibítorov
Ak sa ruxolitinib podáva so silnými CYP3A4 inhibítormi alebo s duálnymi inhibítormi enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (napr. flukonazol), jednotlivá dávka ruxolitinibu sa má znížiť o približne 50 % a má sa podávať dvakrát denne (pozri časť 4.4 a 4.5). Ruxolitinib nemá byť podávaný súbežne s flukonazolom v dávkach vyšších ako 200 mg denne.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) sa má začiatočná dávka odporúčaná na základe počtu krvných doštičiek pre pacientov s MF, PV a GvHD znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne. Počas liečby ruxolitinibom je potrebné pacientov dôsledne monitorovať so zameraním na bezpečnosť a účinnosť (pozri časť 4.4).

Dostupné sú iba obmedzené údaje, ktoré by pomohli určiť najvhodnejšie dávkovanie u pacientov s renálnym ochorením v konečnom štádiu (*end-stage renal disease*, ESRD) na hemodialýze. Farmakokinetické/farmakodynamické simulácie na základe dostupných údajov u tejto populácie naznačujú, že začiatočná dávka pre pacientov s MF s ESRD na hemodialýze je jednorazová dávka 15 až 20 mg alebo dve dávky po 10 mg s 12 hodinovým odstupom, ktoré majú byť podané po dialýze a iba v deň hemodialýzy. Jednorazová dávka 15 mg sa odporúča pre pacientov s MF s počtom krvných doštičiek medzi 100 000/mm^3 a 200 000/mm^3. Jednorazová dávka 20 mg alebo dve dávky po 10 mg s 12 hodinovým odstupom sa odporúčajú pre pacientov s MF s počtom krvných doštičiek >200 000/mm^3. Následné dávky (jednorazové podanie alebo dve dávky po 10 mg podané s 12 hodinovým odstupom) sa majú podať iba v dňoch hemodialýzy, po každej dialýze.

Odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov s PV s ESRD na hemodialýze je jednorazová dávka 10 mg alebo dve dávky po 5 mg podané s 12 hodinovým odstupom, ktoré majú byť podané po dialýze a iba v deň hemodialýzy. Tieto odporúčania dávkovania sú založené na simuláciách a akákoľvek úprava dávky pri ESRD sa má robiť po dôslednom sledovaní bezpečnosti a účinnosti u jednotlivých pacientov. Nie sú dostupné žiadne údaje o dávkovaní u pacientov, ktorí podstupujú peritoneálnu dialýzu alebo kontinuálnu venóznu hemofiltráciu (pozri časť 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s GvHD, ktorí majú ESRD.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s MF s akoukoľvek poruchou funkcie pečene sa má začiatočná dávka odporúčaná na základe počtu krvných doštičiek znížiť o približne 50 % a má sa podávať dvakrát denne. Následné dávky sa majú upraviť na základe dôsledného monitorovania bezpečnosti a účinnosti. Odporúčaná začiatočná dávka je 5 mg dvakrát denne u pacientov s PV. Dávku ruxolitinibu možno titrovať, aby sa znížilo riziko cytopénie (pozri časť 4.4).

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, ktorá nesúvisí s GvHD, sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť o 50 % (pozri časť 5.2).

U pacientov s postihnutím pečene pri GvHD a zvýšeným celkovým bilirubínom na >3 × ULN sa má krvný obraz kvôli toxicite kontrolovať častejšie a odporúča sa zníženie dávky o jednu úroveň.

Starší pacienti (≥65 rokov)
U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne dodatočné úpravy dávky.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť ruxolitinibu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov s MF a s PV neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby
V liečbe MF a PV možno pokračovať dovtedy, kým hodnotenie pomeru prínosu a rizika zostáva pozitívne. Pokiaľ však do 6 mesiacov od začatia liečby nedôjde k zmenšeniu objemu sleziny alebo zlepšeniu príznakov, má byť liečba ukončená.

U pacientov, ktorí vykazujú istý stupeň klinického zlepšenia sa odporúča ukončiť liečbu ruxolitinibom v prípade, že u nich naďalej dochádza k zväčšeniu dĺžky sleziny o 40 % v porovnaní s východiskovou hodnotou (približné ekvivalentné 25 % zväčšeniu objemu sleziny) a nie je už u nich viac preukázateľné zlepšenie príznakov súvisiacich s ochorením.

Pri GvHD sa môže zníženie dávky Ruxolitinibu Zentiva zvážiť u pacientov, ktorí reagujú na liečbu a po vysadení kortikosteroidov. Odporúča sa zníženie dávky Ruxolitinibu Zentiva o 50 % každé dva mesiace. Ak sa prejavy alebo príznaky GvHD počas liečby s postupným znižovaním dávky Ruxolitinibu Zentiva alebo po jej ukončení znovu objavia, má sa zvážiť opätovné eskalovanie liečby.

Spôsob podávania
Ruxolitinib Zentiva sa užíva perorálne s jedlom alebo bez jedla.

Pri vynechaní dávky pacient nemá užiť dávku navyše, ale má užiť obvyklú predpísanú najbližšiu dávku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Gravidita a dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

Liečba s ruxolitinibom môže spôsobiť hematologické nežiaduce reakcie na liek vrátane trombocytopénie, anémie a neutropénie. Pred začatím liečby Ruxolitinibom Zentiva je potrebné urobiť kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek. Liečba sa má ukončiť u pacientov s MF s počtom krvných doštičiek nižším ako 50 000/mm^3 alebo s absolútnym počtom neutrofilov nižším ako 500/mm^3 (pozri časť 4.2).

U pacientov s MF s nízkym počtom krvných doštičiek (<200 000/mm^3) na začiatku liečby sa pozorovala vyššia pravdepodobnosť vzniku trombocytopénie počas liečby.

Trombocytopénia je spravidla reverzibilná a obvykle sa upraví po znížení dávky alebo po dočasnom vynechaní ruxolitinibu (pozri časti 4.2 a 4.8). Napriek tomu, môže byť potrebná transfúzia krvných doštičiek, ak je to klinicky indikované.

Pacienti, u ktorých sa vyvinie anémia, môžu potrebovať transfúziu krvi. U týchto pacientov, môže byť potrebné zvážiť aj úpravu dávkovania alebo prerušenie liečby.

Pacienti s hladinou hemoglobínu pod 10,0 g/dl na začiatku liečby majú vyššie riziko nábehu na pokles hladiny hemoglobínu pod 8,0 g/dl počas liečby v porovnaní s pacientmi s vyššími východiskovými hladinami hemoglobínu (79,3 % oproti 30,1 %). U pacientov s hladinou hemoglobínu pod 10,0 g/dl sa odporúča častejšie monitorovanie hematologických parametrov a klinických prejavov a príznakov nežiaducich reakcií spojených s ruxolitinibom.

Neutropénia (absolútny počet neutrofilov <500) bola spravidla reverzibilná a upravila sa po dočasnom vynechaní ruxolitinibu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Kompletný krvný obraz sa má sledovať podľa klinickej indikácie a dávka sa má upravovať podľa potreby (pozri časti 4.2 a 4.8).

Infekcie

U pacientov liečených ruxolitinibom sa vyskytli závažné bakteriálne, mykobakteriálne, hubové, vírusové a iné oportúnne infekcie. U pacientov sa má vyhodnotiť riziko vzniku závažných infekcií. U pacientov, ktorí dostávajú Ruxolitinib Zentiva, musia lekári pozorne sledovať prejavy a príznaky infekcií a okamžite začať vhodnú liečbu. Liečba s Ruxolitinibom Zentiva sa nesmie začať, pokým závažné aktívne infekcie neodznejú.

U pacientov užívajúcich ruxolitinib bola hlásená tuberkulóza. Pred začiatkom liečby majú byť pacienti v súlade s národnými odporúčaniami vyšetrení na prítomnosť aktívnej a inaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať anamnézu, možný kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skríning ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo imunologické vyšetrenie IGRA (*interferon-gamma release assay*). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

U pacientov s chronickou infekciou HBV užívajúcich ruxolitinib bolo hlásené zvýšenie vírusovej záťaže hepatitídy B (titer HBV-DNA) s alebo bez súvisiacich zvýšení alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Pred začatím liečby Ruxolitinibom Zentiva sa odporúča urobiť testy na prítomnosť HBV. Pacienti s chronickou infekciou HBV sa majú liečiť a monitorovať v súlade s klinickými smernicami.

Herpes zoster

Lekári musia pacientov poučiť o včasných prejavoch a príznakoch herpes zoster s odporučením, aby čo najskôr vyhľadali lekársku pomoc.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pri liečbe s ruxolitinibom bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Lekári musia byť mimoriadne ostražití na príznaky naznačujúce PML, ktoré pacienti nemusia spozorovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychické príznaky alebo prejavy). U pacientov je potrebné sledovať akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa uvedené príznaky alebo prejavy a v prípade ich výskytu je potrebné zvážiť konzultáciu s neurológom a vhodné diagnostické opatrenia pre PML. Ak je podozrenie na PML, ďalšie podávanie musí byť pozastavené, až kým nie je PML vylúčená.

Lipidové abnormality/zvýšené hladiny lipidov

Liečba ruxolitinibom bola asociovaná so zvýšením lipidových parametrov vrátane celkového cholesterolu, cholesterolových lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL, high density lipoprotein), cholesterolových lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL, low density lipoprotein) a triglyceridov. Odporúča sa monitorovanie lipidov a liečba dyslipidémie podľa klinických odporúčaní.

Závažné nežiaduce srdcové príhody (*major adverse cardiac events*, MACE)

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný vyšší výskyt MACE, definovaný ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna cievna mozgová príhoda, v porovnaní s inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (*tumour necrosis factor,* TNF).

MACE boli hlásené u pacientov užívajúcich ruxolitinib. Pred začatím alebo pokračovaním liečby s Ruxolitinibom Zentiva sa má zvážiť pomer prínosu a rizika pre individuálneho pacienta, obzvlášť u pacientov vo veku 65 rokov a viac, pacientov, ktorí v súčasnosti fajčia alebo v minulosti dlhodobo fajčili a u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými rizikovými kardiovaskulárnymi faktormi v anamnéze.

Trombóza

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný na dávke závislý vyšší výskyt venóznych tromboembolických príhod (*venous thromboembolic events,* VTE), vrátane hlbokej venóznej trombózy (*deep venous thrombosis,* DVT) a pľúcnej embólie (*pulmonary embolism,* PE) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov užívajúcich ruxolitinib boli hlásené prípady hlbokej venóznej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). U pacientov s MF a PV liečených s ruxolitinibom v klinických štúdiách bol výskyt tromboembolických príhod podobný ako u pacientov liečených v kontrolnom ramene.

Pred začatím alebo pokračovaním liečby s Ruxolitinibom Zentiva sa má zvážiť pomer prínosu a rizika pre individuálneho pacienta, obzvlášť u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (pozri tiež časť 4.4 „Závažné nežiaduce srdcové príhody (MACE)").

Pacienti s príznakmi trombózy majú byť okamžite vyšetrení a vhodne liečení.

Sekundárne primárne malignity

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný vyšší výskyt malignít, najmä rakoviny pľúc, lymfómu a nemelanómového karcinómu kože (*non-melanoma skin cancer,* NMSC) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov užívajúcich JAK inhibítory, vrátane ruxolitinibu, boli hlásené lymfómy a iné malignity.

U pacientov liečených ruxolitinibom boli hlásené nemelanómové karcinómy kože (NMSCs), vrátane bazocelulárneho karcinómu, skvamocelulárneho karcinómu a karcinómu Merkelových buniek. Väčšina pacientov s MF a PV v minulosti podstúpila dlhodobú liečbu hydroxyureou a už sa u nich vyskytol NMSC alebo pre-malígne kožné lézie. U pacientov so zvýšeným rizikom kožných nádorov sa odporúčajú pravidelné vyšetrenia kože.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné znížiť začiatočnú dávku Ruxolitinibu Zentiva. U pacientov na hemodialýze s renálnym ochorením v konečnom štádiu sa má začiatočná dávka pre pacientov s MF stanoviť na základe počtu krvných doštičiek, zatiaľ čo odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov s PV je jednorazová dávka 10 mg (pozri časť 4.2). Následné dávky (jednorazová dávka 20 mg alebo dve dávky po 10 mg podané s 12 hodinovým odstupom u pacientov s MF; jednorazová dávka 10 mg alebo dve dávky po 5 mg podané s 12 hodinovým odstupom u pacientov s PV) sa majú podať iba v dňoch hemodialýzy, po každej dialýze. Ďalšia úprava dávky sa má robiť pri dôslednom sledovaní bezpečnosti a účinnosť. U pacientov s GvHD a závažnou poruchou funkcie obličiek sa má začiatočná dávka Ruxolitinibu Zentiva znížiť približne o 50 % (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s MF a PV, ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má začiatočná dávka Ruxolitinibu Zentiva znížiť približne o 50 %. Následné úpravy dávky majú vychádzať z bezpečnosti a účinnosti lieku. U pacientov s GvHD, ktorí majú poruchu funkcie pečene nesúvisiacu s GvHD, sa má začiatočná dávka Ruxolitinib Zentiva znížiť približne o 50 % (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene diagnostikovanou počas užívania ruxolitinibu sa má sledovať kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek, aspoň každý až každý druhý týždeň počas prvých 6 týždňov od začatia liečby ruxolitinibom a podľa klinickej indikácie aj následne po stabilizácii funkcie pečene a krvného obrazu.

Interakcie

Ak sa Ruxolitinib Zentiva podáva súčasne so silnými CYP3A4 inhibítormi alebo s duálnymi inhibítormi enzýmov CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol), jednotlivá dávka Ruxolitinibu Zentiva sa má znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Počas podávania silných CYP3A4 inhibítorov alebo duálnych inhibítorov enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 sa odporúča častejšie monitorovanie (napr. dvakrát do týždňa) hematologických parametrov a klinických prejavov a príznakov nežiaducich reakcií na liek spojených s ruxolitinibom.

Súbežné podávanie cytoredukčnej liečby s ruxolitinibom bolo spájané so zvládnuteľnymi cytopéniami (pozri časť 4.2 pre úpravu dávky počas cytopénie).

Príznaky z vysadenia

V dôsledku prerušenia alebo ukončenia podávania Ruxolitinibu Zentiva sa približne v priebehu jedného týždňa môžu príznaky MF znovu objaviť. Boli prípady pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami po prerušení liečby ruxolitinibom, obzvlášť počas akútneho pridruženého ochorenia. Nie je jasné, či náhle prerušenie liečby ruxolitinibom prispelo k tomuto stavu. Pokiaľ nie je potrebné náhle prerušenie, odporúča sa zvážiť postupné znižovanie dávky Ruxolitinibu Zentiva, aj keď prínos postupného znižovania nie je preukázaný.

Pomocné látky so známym účinkom

Ruxolitinib Zentiva obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eliminácia ruxolitinibu je sprostredkovaná metabolizáciou katalyzovanou enzýmami CYP3A4 a CYP2C9. Lieky inhibujúce uvedené enzýmy preto môžu zapríčiniť zvýšenú expozíciu ruxolitinibu.

Interakcie vedúce k zníženiu dávky ruxolitinibu

CYP3A4 inhibítory
Silné CYP3A4 inhibítory (ako sú, ale nie len, boceprevir, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol)
U zdravých jedincov súbežné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) so silným CYP3A4 inhibítorom ketokonazolom viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 33 % a AUC o 91 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom. Polčas eliminácie sa pri súčasnom podávaní ketokonazolu predĺžil z 3,7 na 6,0 hodín.

Ak sa ruxolitinib podáva súčasne so silnými CYP3A4 inhibítormi, jednotlivá dávka ruxolitinibu sa má znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne.

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní (napr. dvakrát do týždňa) so zameraním na cytopénie a dávku je potrebné titrovať na základe bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.2).

Duálne CYP2C9 a CYP3A4 inhibítory
U zdravých jedincov súčasné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) s duálnym CYP2C9 a CYP3A4 inhibítorom, flukonazolom, viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 47 % a AUC o 232 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom.

Zníženie dávkovania o 50 % sa má zvážiť aj pri užívaní liekov, ktoré sú duálnymi inhibítormi enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (napr. flukonazol). Vyhnite sa súbežnému používaniu ruxolitinibu s flukonazolom v dávkach vyšších ako 200 mg denne.

Induktory enzýmov

CYP3A4 induktory (ako sú, ale nie len, avasimib, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampín (rifampicín), ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum))
Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a dávku je potrebné titrovať na základe bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.2).

U zdravých jedincov po podaní ruxolitinibu (50 mg jednotlivá dávka) následne po silnom CYP3A4 induktore rifampicíne (denná dávka 600 mg počas 10 dní), bola AUC ruxolitinibu o 70 % nižšia ako po podaní samotného ruxolitinibu. Expozícia aktívnym metabolitom ruxolitinibu nebola zmenená. Celková farmakodynamická aktivita ruxolitinibu bola podobná, naznačujúc tak minimálny vplyv indukcie CYP3A4 na farmakodynamiku. To však môže byť spojené s vysokou dávkou ruxolitinibu zapríčiňujúcou farmakodynamický účinok blízky E_{max}. U jednotlivých pacientov je možná potreba zvýšiť dávku ruxolitinibu v prípade začatia liečby silným enzýmovým induktorom.

Ďalšie interakcie vyžadujúce obozretnosť s vplyvom na ruxolitinib

Mierne alebo stredne silné CYP3A4 inhibítory (ako sú, ale nie len, ciprofloxacín, erytromycín, amprenavir, atazanavir, diltiazém, cimetidín)
U zdravých jedincov súčasné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) s erytromycínom 500 mg dvakrát denne počas štyroch dní, viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 8 % a AUC o 27 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom.

Keď sa ruxolitinib podáva súčasne s miernymi alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. erytromycín), nie je potrebná úprava dávky. Pri začatí liečby so stredne silnými CYP3A4 inhibítormi je však potrebné pacientov dôsledne monitorovať so zameraním na cytopénie.

Vplyv ruxolitinibu na iné lieky

Liečivá prenášané P-glykoproteínom a inými transportérmi
Ruxolitinib môže inhibovať P-glykoproteín a proteín rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein,* BCRP) v čreve. To môže mať za následok zvýšenú expozíciu substrátom týchto transportérov, ako napr. dabigatran etexilát, cyklosporín, rosuvastatín a možno digoxín. Odporúča sa terapeutické monitorovanie lieku alebo klinické monitorovanie ovplyvneného liečiva.

Je možné, že potenciálna inhibícia P-glykoproteínu a BCRP v čreve môže byť minimalizovaná, ak sa predĺži čas medzi podaniami na čo najdlhší časový interval.

Skúšanie na zdravých jedincoch naznačilo, že ruxolitinib nemal inhibičný účinok na metabolizmus perorálne podaného midazolamu, substrátu CYP3A4. Pri súčasnom podaní substrátov CYP3A4 s ruxolitinibom sa preto nepredpokladá zvýšenie ich expozície. Ďalšie skúšanie na zdravých jedincoch naznačilo, že ruxolitinib nemá vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol a levonorgestrel. Nie je preto predpoklad, že by bol účinok uvedenej kombinácie kontraceptív oslabený spoločným podávaním s ruxolitinibom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití ruxolitinibu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali že ruxolitinib je embryotoxický a fetotoxický. Teratogenita sa nezaznamenala u potkanov a králikov. Rozsah expozície bol však v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou nízky, výsledok má preto len obmedzený význam pre ľudí (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Ako preventívne opatrenie, je použitie ruxolitinibu počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby s Ruxolitinibom Zentiva používať účinnú antikoncepciu. V prípade, že by došlo ku gravidite počas liečby s Ruxolitinibom Zentiva, je potrebné individuálne prehodnotiť prínos/riziko s dôkladnou konzultáciou ohľadom možných rizík pre plod (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Ruxolitinib Zentiva sa nemá užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3), preto musí byť pri začatí liečby dojčenie ukončené. Nie je známe, či sa ruxolitinib a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ruxolitinibu a jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o účinkoch ruxolitinibu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ruxolitinib nemá žiaden alebo má zanedbateľný sedatívny účinok. Pacienti, u ktorých sa po užití Ruxolitinibu Zentiva vyskytnú závraty, nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Myelofibróza
Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli trombocytopénia a anémia.

K hematologickým nežiaducim reakciám na liek (všetky stupne podľa spoločných kritérií pre názvoslovie nežiaducich udalostí [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]) patrila anémia (83,8 %), trombocytopénia (80,5 %) a neutropénia (20,8 %).

Anémia, trombocytopénia a neutropénia sú reakcie úmerné dávke.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek boli tvorenie podliatin (33,3 %), iné krvácanie (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie) (24,3 %) a závraty (21,9 %).

Tri najčastejšie nehematologické abnormálne laboratórne nálezy identifikované ako nežiaduce reakcie na liek boli zvýšená alanínaminotrasferáza (40,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (31,5 %) a hypertriglyceridémia (25,2 %). V 3.fáze klinických skúšaní u MF nebola pozorovaná ani hypertriglyceridémia stupňa 3 alebo 4 podľa CTCAE alebo zvýšená aspartátaminotransferáza, ani zvýšená alanínaminotransferáza stupňa 4 podľa CTCAE alebo hypercholesterolémia.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 30,0 % pacientov.

Polycythaemia vera
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek boli anémia a zvýšená alanínaminotransferáza.

Hematologické nežiaduce reakcie (akéhokoľvek stupňa podľa CTCAE) zahŕňali anémiu (61,8 %), trombocytopéniu (25,0 %) a neutropéniu (5,3 %). Anémia a trombocytopénia stupňa 3 alebo 4 podľa CTCAE bola hlásená u 2,9 % a 2,6 % pacientov, v uvedenom poradí.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie boli nárast hmotnosti (20,3 %), závrat (19,4 %) a bolesti hlavy (17,9 %).

Tromi najčastejšími nehematologickými laboratórnymi abnormalitami (akéhokoľvek stupňa podľa CTCAE) identifikovanými ako nežiaduce reakcie boli zvýšená alanínaminotransferáza (45,3 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (42,6 %), a hypercholesterolémia (34,7 %). Nebola pozorovaná žiadna zvýšená alanínaminotransferáza alebo hypercholesterolémia stupňa 4 podľa CTCAE a bol jeden prípad zvýšenej aspartátaminotransferázy stupňa 4 podľa CTCAE.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 19,4 % pacientov.

Akútna GvHD
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) boli trombocytopénia, anémia, neutropénia, zvýšená alanínaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek v skupine pediatrických pacientov (dospievajúci z REACH2 a pediatrickí pacienti z REACH4) boli anémia, neutropénia, zvýšená alanínaminotransferáza, hypercholesterolémia a trombocytopénia.

Hematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v skupine pediatrických pacientov (REACH2 a REACH4) zahŕňali trombocytopéniu (85,2 % a 55,1 %), anémiu (75,0 % a 70,8 %) a neutropéniu (65,1 % a 70,0 %), v uvedenom poradí. Anémia stupňa 3 bola hlásená u 47,7 % pacientov v REACH2 a u 45,8 % pacientov v pediatrickej skupine. Trombocytopénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 31,3 % a 47,7 % pacientov v REACH2 a u 14,6 % a 22,4 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí. Neutropénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 17,9 % a 20,6 % pacientov v REACH2 a u 32,0 % a 22,0 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v skupine pediatrických pacientov (REACH2 a REACH4) boli cytomegalovírusová (CMV) infekcia (32,3 % a 31,4 %), sepsa (25,4 % a 9,8 %) a infekcie močových ciest (17,9 % a 9,8 %), hypertenzia (13,4 % a 17,6 %) a nauzea (16,4 % a 3,9 %), v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH2 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v skupine pediatrických pacientov (REACH2 a REACH4) boli zvýšená alanínaminotransferáza (54,9 % a 63,3 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (52,3 % a 50,0 %) a hypercholesterolémia (49,2 % a 61,2 %), v uvedenom poradí. Väčšina bola stupňa 1 a 2, avšak zvýšenie alanínaminotransferázy stupňa 3 bolo hlásené u 17,6 % pacientov v REACH2 a 27,3 % pacientov v pediatrickej skupine.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 29,4 % pacientov v REACH2 a u 21,6 % pacientov v pediatrickej skupine.

Chronická GvHD
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) boli anémia, hypercholesterolémia a zvýšená aspartátaminotransferáza. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek v skupine pediatrických pacientov (dospievajúci z REACH3 a

pediatrickí pacienti z REACH5) boli neutropénia, hypercholesterolémia a zvýšená alanínaminotransferáza.

Hematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v skupine pediatrických pacientov (REACH3 a REACH5) zahŕňali anémiu (68,6 % a 49,1 %), neutropéniu (36,2 % a 59,3 %) a trombocytopéniu (34,4 % a 35,2 %), v uvedenom poradí. Anémia stupňa 3 bola hlásená u 14,8 % pacientov v REACH3 a u 17,0 % pacientov v pediatrickej skupine. Neutropénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 9,5 % a 6,7 % pacientov v REACH3 a u 17,3 % a 11,1 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí. Trombocytopénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 5,9 % a 10,7 % dospelých a dospievajúcich pacientov v REACH3 a u 7,7 % a 11,1 % pacientov v pediatrickej skupine, v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v skupine pediatrických pacientov (REACH3 a REACH5) boli hypertenzia (15,0 % a 14,5 %) a bolesť hlavy (10,2 % a 18,2 %), v uvedenom poradí.

Najčastejšie nehematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek v REACH3 (dospelí a dospievajúci pacienti) a v skupine pediatrických pacientov (REACH3 a REACH5) boli hypercholesterolémia (52,3 % a 54,9 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (52,2 % a 45,5 %) a zvýšená alanínaminotransferáza (43,1 % a 50,9 %). Väčšina bola stupňa 1 a 2, avšak laboratórne abnormality stupňa 3 hlásené v skupine pediatrických pacientov zahŕňali zvýšenú alanínaminotransferázu (14,9 %) a zvýšenú aspartátaminotransferázu (11,5 %).

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 18,1 % pacientov v REACH3 a u 14,5 % pacientov v pediatrickej skupine.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s MF bola hodnotená na základe údajov z dlhodobého sledovania z dvoch klinických štúdií fázy 3 (COMFORT-I a COMFORT-II) vrátane údajov od pacientov, ktorí boli začiatočne randomizovaní na ruxolitinib (n=301) a pacientov, ktorí dostali ruxolitinib po prechode z kontrolných skupín (n=156). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií na liek u pacientov s MF, bola 30,5 mesiaca (rozpätie 0,3 až 68,1 mesiacov).

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s PV bola hodnotená na základe údajov z dlhodobého sledovania z dvoch klinických štúdií fázy 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), vrátane údajov od pacientov, ktorí boli začiatočne randomizovaní na ruxolitinib (n=184) a pacientov, ktorí dostali ruxolitinib po prechode z kontrolných skupín (n=156). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií na liek u pacientov s PV, bola 41,7 mesiaca (rozpätie 0,03 až 59,7 mesiacov).

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s akútnou GvHD bola hodnotená v štúdii fázy 3 REACH2 a v štúdii fázy 2 REACH4. REACH2 obsahovala údaje od 201 pacientov vo veku ≥12 rokov pôvodne randomizovaných na ruxolitinib (n=152) a pacientov, ktorí dostávali ruxolitinib po prechode z ramena s najlepšou dostupnou liečbou (*best available therapy*, BAT) (n=49). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií, bola 8,9 týždňov (rozpätie 0,3 až 66,1 týždňov). V skupine pediatrických pacientov vo veku ≥2 roky (6 pacientov v REACH2 a 45 pacientov v REACH4) bola priemerná doba expozície 16,7 týždňov (rozpätie 1,1 až 48,9 týždňov).

Bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov s chronickou GvHD bola hodnotená v štúdii fázy 3 REACH3 a v štúdii fázy 2 REACH5. REACH3 obsahovala údaje od 226 pacientov vo veku ≥12 rokov pôvodne randomizovaných na ruxolitinib (n=165) a pacientov, ktorí dostávali ruxolitinib po prechode z BAT (n=61). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií, bola 41,4 týždňov (rozpätie 0,7 až 127,3 týždňov). V skupine pediatrických pacientov vo veku ≥2 roky (10 pacientov v REACH3 a 45 pacientov v REACH5) bola priemerná doba expozície 57,1 týždňov (rozpätie 2,1 až 155,4 týždňov).

V programe klinických štúdií sa závažnosť nežiaducich reakcií hodnotila podľa kritérií CTCAE definujúcich stupeň 1 = mierny, stupeň 2 = stredné, stupeň 3 = závažné, stupeň 4 = život ohrozujúci alebo spôsobujúci zdravotné postihnutie, stupeň 5 = smrť.

Nežiaduce reakcie nahlásené z klinických štúdií s MF a PV (Tabuľka 6) a s akútnou a chronickou GvHD (Tabuľka 7) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé. Frekvencie sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 6 Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií na liek hlásených v štúdiách 3. fázy pri MF a PV

Nežiaduca reakcia na liek	Kategória frekvencie výskytu u pacientov s MF	Kategória frekvencie výskytu u pacientov s PV
Infekcie a nákazy		
Infekcie močového traktu[d]	Veľmi časté	Veľmi časté
Herpes zoster[d]	Veľmi časté	Veľmi časté
Pneumónia	Veľmi časté	Časté
Sepsa	Časté	Menej časté
Tuberkulóza	Menej časté	Neznáme[e]
Reaktivácia HBV	Neznáme[e]	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému[a,d]		
Anémia[a]		
CTCAE[c] stupeň 4 (<6,5 g/dl)	Veľmi časté	Menej časté
CTCAE[c] stupeň 3 (<8,0–6,5 g/dl)	Veľmi časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopénia[a]		
CTCAE[c] stupeň 4 (<25 000/mm^3)	Časté	Menej časté
CTCAE[c] stupeň 3 (50 000–25 000/mm^3)	Veľmi časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Neutropénia[a]		
CTCAE[c] stupeň 4 (<500/mm^3)	Časté	Menej časté
CTCAE[c] stupeň 3 (<1 000–500/mm^3)	Časté	Menej časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Časté
Pancytopénia[a,b]	Časté	Časté
Krvácanie (akékoľvek krvácanie vrátane intrakraniálneho, gastrointestinálne krvácanie, podliatiny a iné krvácanie)	Veľmi časté	Veľmi časté
Podliatiny	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastrointestinálne krvácanie	Veľmi časté	Časté
Intrakraniálne krvácanie	Časté	Menej časté
Iné krvácanie (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie)	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek	Kategória frekvencie výskytu u pacientov s MF	Kategória frekvencie výskytu u pacientov s PV
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypercholesterolémia[a] akéhokoľvek CTCAE[c] stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertriglyceridémia[a] akéhokoľvek CTCAE[c] stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Nárast hmotnosti	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému		
Závraty	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Zvýšená lipáza, akéhokoľvek CTCAE[c] stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté
Plynatosť	Časté	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Zvýšená alanínaminotransferáza[a]		
CTCAE[c] stupeň 3 (>5 ×–20 × ULN)	Časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza[a]		
Akýkoľvek CTCAE[c] stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev		
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté

[a] Frekvencia vychádza z nových alebo zhoršených laboratórnych abnormalít v porovnaní s východiskovou hodnotou.
[b] Pancytopénia je definovaná ako hladina hemoglobínu <100 g/l, krvných doštičiek <100 × 10^9/l a počet neutrofilov <1,5 × 10^9/l (alebo nízky počet bielych krviniek stupňa 2, ak chýba počet neutrofilov), naraz počas jedného laboratórneho vyšetrenia
[c] Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky (CTCAE) verzia 3.0; stupeň 1 = mierne, stupeň 2 = stredné, stupeň 3 = závažné, stupeň 4 = život ohrozujúce
[d] Tieto nežiaduce reakcie na liek sú bližšie popísané v texte.
[e] Nežiaduce reakcie na liek získané zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po ukončení liečby sa u pacientov s MF môžu vrátiť príznaky MF ako napr. únava, bolesť kostí, horúčka, pruritus, nočné potenie, symptomatická splenomegália a pokles telesnej hmotnosti.
V klinických štúdiách s MF sa celkové skóre symptómov pre symptómy MF postupne vrátilo na začiatočné hodnoty do 7 dní od ukončenia liečby (pozri časť 4.4).

Tabuľka 7 Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií hlásených v klinických štúdiách s GvHD

	Akútna GvHD (REACH2)	Akútna GvHD (Pediatrická skupina)	Chronická GvHD (REACH3)	Chronická GvHD (Pediatrická skupina)
Nežiaduca reakcia na liek	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**
Infekcie a nákazy				
CMV infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Časté
CTCAE[3] stupeň ≥3	Veľmi časté	Časté	Časté	N/A[5]

	Akútna GvHD (REACH2)	Akútna GvHD (Pediatrická skupina)	Chronická GvHD (REACH3)	Chronická GvHD (Pediatrická skupina)
Nežiaduca reakcia na liek	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**
Sepsa	Veľmi časté	Časté	-[6]	-[6]
CTCAE stupeň ≥3[4]	Veľmi časté	Časté	-[6]	-[6]
Infekcie močových ciest	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	Časté	Časté	Časté	Časté
BK vírusové infekcie	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-[6]	-[6]	Menej časté	N/A[5]
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Trombocytopénia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Neutropénia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 4	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Pancytopénia[1,2]	Veľmi časté	Veľmi časté	-[6]	-[6]
Poruchy metabolizmu a výživy				
Hypercholesterolémia[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Časté	N/A[5]	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Časté	N/A[5]	Menej časté	Časté
Nárast hmotnosti	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-[6]	-[6]	N/A[5]	Časté
Poruchy nervového systému				
Bolesť hlavy	Časté	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň ≥3	Menej časté	N/A[5]	Časté	Časté
Poruchy ciev				
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň ≥3	Časté	Veľmi časté	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Zvýšená lipáza[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	Menej časté	Časté
Zvýšená amyláza[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
Nauzea	Veľmi časté	Časté	-[6]	-[6]
CTCAE stupeň ≥3	Menej časté	N/A[5]	-[6]	-[6]
Zápcha	-[6]	-[6]	Časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Poruchy pečene a žlčových ciest				
Zvýšená alanínaminotransferáza[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 4	Časté	N/A[5]	Menej časté	Časté
Zvýšená aspartátamino-transferáza[1]	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Časté	Časté	Časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 4	N/A[5]	N/A[5]	Menej časté	N/A[5]

	Akútna GvHD (REACH2)	Akútna GvHD (Pediatrická skupina)	Chronická GvHD (REACH3)	Chronická GvHD (Pediatrická skupina)
Nežiaduca reakcia na liek	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**	**Kategória frekvencie výskytu**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
Poruchy obličiek a močových ciest				
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi[1]	-[6]	-[6]	Veľmi časté	Časté
CTCAE stupeň 3	-[6]	-[6]	Časté	N/A[5]
CTCAE stupeň 4	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1] Frekvencia vychádza z nových alebo zhoršených laboratórnych abnormalít v porovnaní s východiskovou hodnotou.
[2] Pancytopénia je definovaná ako hladina hemoglobínu <100 g/l, krvných doštičiek <100 × 10^9/l a počet neutrofilov <1,5 × 10^9/l (alebo nízky počet bielych krviniek stupňa 2, ak chýba počet neutrofilov), simultánne počas jedného laboratórneho vyšetrenia.
[3] CTCAE verzia 4.03.
[4] Sepsa stupňa ≥3 zahŕňa 20 (10 %) udalostí stupňa 5 v REACH2. V pediatrickej skupine sa nevyskytli žiadne udalosti stupňa 5.
[5] Neaplikovateľné: neboli hlásené žiadne prípady
[6] „-":v tejto indikácii nebol identifikovaný nežiaduci účinok lieku

Popis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Anémia
V klinických štúdiách fázy 3 s MF bol medián nástupu anémie CTCAE stupňa 2 alebo vyššieho 1,5 mesiaca. Jeden pacient (0,3 %) ukončil liečbu v dôsledku anémie.

U pacientov užívajúcich ruxolitinib dosiahli priemerné poklesy hemoglobínu minimum približne o 10 g/liter pod začiatočnými hodnotami po 8 až 12 týždňoch liečby a potom postupne narastali, kým nedosiahli nový stabilný stav, ktorý bol približne o 5 g/liter pod začiatočnými hodnotami. Takýto vzorec sa u pacientov pozoroval bez ohľadu na to, či počas liečby dostali transfúziu.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii COMFORT-I 60,6 % pacientov s MF užívajúcich ruxolitinib a 37,7 % pacientov s MF užívajúcich placebo dostalo počas randomizovanej liečby transfúziu s červenými krvinkami. V štúdii COMFORT-II bol podiel transfúzií s červenými krvinkami 53,4 % v ramene s ruxolitinibom a 41,1 % v ramene s najlepšou dostupnou liečbou.

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bola anémia menej častá u pacientov s PV ako u pacientov s MF (40,8 % oproti 82,4 %). V PV populácii boli udalosti CTCAE stupňa 3 a 4 hlásené u 2,7 % pacientov, kým frekvencia u pacientov s MF bola 42,56 %.

V štúdiách fázy 3 s akútnou (REACH2) a chronickou (REACH3) GvHD bola hlásená anémia (všetky stupne) u 75,0 % a 68,6 % pacientov, CTCAE stupňa 3 u 47,7 % a 14,8 % pacientov, v uvedenom poradí. U pediatrických pacientov s akútnou a chronickou GvHD bola anémia (všetky stupne) hlásená u 70,8 % a 49,1 % pacientov, CTCAE stupňa 3 boli hlásené u 45,8 % a 17,0 % pacientov, v uvedenom poradí.

Trombocytopénia
V klinických štúdiách fázy 3 s MF, u pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocytopénia stupňa 3 alebo 4, bol medián jej nástupu približne 8 týždňov. Trombocytopénia bola vo všeobecnosti reverzibilná

a ustúpila po znížení dávky alebo po prerušení liečby. Medián času potrebného na návrat počtu krvných doštičiek nad 50 000/mm^3 bol 14 dní. Počas randomizovaného obdobia boli transfúzie s krvnými doštičkami podané 4,7 % pacientov užívajúcich ruxolitinib a 4,0 % pacientov užívajúcich kontrolné režimy. K ukončeniu liečby v dôsledku trombocytopénie došlo u 0,7 % pacientov užívajúcich ruxolitinib a 0,9 % pacientov užívajúcich kontrolné režimy. U pacientov, ktorí mali pred začiatkom liečby s ruxolitinibom počet krvných doštičiek od 100 000/mm^3 do 200 000/mm^3, bola vyššia frekvencia trombocytopénie stupňa 3 alebo 4 v porovnaní s pacientmi, ktorý mali počet krvných doštičiek >200 000/mm^3 (64,2 % verzus 38,5 %).

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla trombocytopénia nižší u pacientov s PV (16,8 %), ako u pacientov s MF (69,8 %). Frekvencia výskytu závažnej trombocytopénie (t.j. CTCAE stupňa 3 a 4) bola nižšia u pacientov s PV (2,7 %) ako u pacientov s MF (11,6 %).

V štúdii fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2) bola pozorovaná trombocytopénia stupňa 3 a 4 u 31,3 % a 47,7 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdii fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) bol výskyt trombocytopénie stupňa 3 a 4 nižší (5,9 % a 10,7 %) ako pri akútnej GvHD. Frekvencia výskytu trombocytopénie stupňa 3 (14,6 %) a stupňa 4 (22,4 %) u pediatrických pacientov s akútnou GvHD bola nižšia ako v REACH2. U pediatrických pacientov s chronickou GvHD bol výskyt trombocytopénie stupňa 3 a 4 nižší (7,7 % a 11,1 %) ako u pediatrických pacientov s akútnou GvHD.

Neutropénia
V klinických štúdiách fázy 3 s MF, u pacientov, u ktorých sa vyvinula neutropénia stupňa 3 alebo 4, bol medián jej nástupu 12 týždňov. Počas randomizovaného obdobia sa pozastavenie liečby alebo zníženie dávky v dôsledku neutropénie hlásilo u 1,0 % pacientov a 0,3 % pacientov ukončilo liečbu pre neutropéniu.

Vo fáze randomizácie v štúdiách fázy 3 u pacientov s PV bola neutropénia hlásená u 1,6 % pacientov exponovaných ruxolitinibu v porovnaní so 7 % pacientov s referenčnou liečbou. V ramene s ruxolitinibom sa u jedného pacienta vyskytla neutropénia CTCAE stupňa 4. Predĺžené sledovanie pacientov liečených ruxolitinibom preukázalo u 2 pacientov hlásenú neutropéniu CTCAE stupňa 4.

V štúdii fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2) bola pozorovaná neutropénia stupňa 3 a 4 u 17,9 % a 20,6 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdii fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) bol výskyt neutropénie stupňa 3 a 4 nižší (9,5 % a 6,7 %) ako pri akútnej GvHD. U pediatrických pacientov bola pri akútnej GvHD frekvencia neutropénie stupňa 3 a 4 32,0 % a 22,0 %, v uvedenom poradí a pri chronickej GvHD 17,3 % stupňa 3 a 11,1 % stupňa 4.

Krvácanie
V pivotných štúdiách fázy 3 s MF boli udalosti krvácania (vrátane intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania, podliatin a iných udalostí krvácania) hlásené u 32,6 % pacientov liečených ruxolitinibom a u 23,2 % pacientov liečených referenčnou liečbou (placebom alebo najlepšou dostupnou liečbou). Frekvencia udalostí stupňa 3 až 4 bola u pacientov liečených ruxolitinibom alebo referenčnou liečbou podobná (4,7 % verzus 3,1 %). Väčšina pacientov s príhodou krvácania počas liečby hlásila podliatiny (65,3 %). Podliatiny boli častejšie hlásené u pacientov užívajúcich ruxolitinib v porovnaní s referenčnou liečbou (21,3 % verzus 11,6 %). Intrakraniálne krvácanie bolo hlásené u 1 % pacientov exponovaných ruxolitinib a u 0,9 % pacientov exponovaných referenčnej liečbe. Gastrointestinálne krvácanie bolo hlásené u 5,0 % pacientov exponovaných ruxolitinibu oproti 3,1 % pacientov exponovaných referenčnej liečbe. Iné udalosti krvácania (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie) boli hlásené u 13,3 % pacientov liečených ruxolitinibom a u 10,3 % pacientov liečených referenčnou liečbou.

Počas dlhodobého sledovania klinických štúdií fázy 3 s MF sa kumulatívna frekvencia udalostí krvácania zvýšila proporcionálne k nárastu v období sledovania. Podliatiny boli najčastejšie hlásené udalosti krvácania (33,3 %). Udalosti intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania boli hlásené u 1,3 % a 10,1 % pacientov, v uvedenom poradí.

V porovnávacom období štúdií fázy 3 u pacientov s PV boli hlásené udalosti krvácania (vrátane intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania, tvorby podliatin a iného krvácania) u 16,8 % pacientov liečených ruxolitinibom, 15,3 % pacientov, ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdii RESPONSE a u 12,0 % pacientov ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdii RESPONSE 2. Podliatiny boli hlásené u 10,3 % pacientov liečených ruxolitinibom, 8,1 % pacientov, ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdii RESPONSE a 2,7 % pacientov ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdii RESPONSE 2. U pacientov užívajúcich ruxolitinib neboli hlásené žiadne udalosti intrakraniálneho ani gastrointestinálneho krvácania. U jedného pacienta liečeného ruxolitinibom sa vyskytla udalosť krvácania stupňa 3 (postprocedurálne krvácanie); nebolo hlásené žiadne krvácanie stupňa 4. Udalosti iného krvácania (vrátane takých udalostí ako epistaxa, postprocedurálne krvácanie, gingiválne krvácanie) boli hlásené u 8,7 % pacientov liečených ruxolitinibom, u 6,3 % pacientov liečených najlepšou dostupnou liečbou v štúdii RESPONSE a 6,7 % pacientov liečených najlepšou dostupnou liečbou v štúdii RESPONSE 2.

Počas dlhodobého sledovania klinických štúdií fázy 3 s PV sa kumulatívna frekvencia udalostí krvácania zvýšila proporcionálne k nárastu v období sledovania. Podliatiny boli najčastejšie hlásené udalosti krvácania (17,4 %). Udalosti intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania boli hlásené u 0,3 % a 3,5 % pacientov, v uvedenom poradí.

V porovnávacom období štúdií fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2) boli udalosti krvácania hlásené u 25,0 % pacientov s ruxolitinibom a u 22,0 % pacientov, ktorí dostávali BAT. Podskupiny s udalosťami krvácania boli vo všeobecnosti podobné medzi liečebnými ramenami: udalosti podliatín (5,9 % s ruxolitinibom oproti 6,7 % s BAT), gastrointestinálne udalosti (9,2 % v porovnaní s 6,7 %) a iné hemoragické udalosti (13,2 % oproti 10,7 %). Udalosti intrakraniálneho krvácania boli hlásené u 0,7 % pacientov, ktorí dostávali BAT a u žiadneho pacienta v ramene s ruxolitinibom. U pediatrických pacientov bola frekvencia udalostí krvácania 23,5 %. Udalosti hlásené u ≥5 % pacientov boli hemoragická cystitída a epistaxa (každá 5,9 %). U pediatrických pacientov neboli hlásené žiadne udalosti intrakraniálneho krvácania.

V porovnávacom období štúdií fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) boli udalosti krvácania hlásené u 11,5 % pacientov s ruxolitinibom a u 14,6 % pacientov, ktorí dostávali BAT. Podskupiny s udalosťami krvácania boli vo všeobecnosti podobné medzi liečebnými ramenami: udalosti podliatín (4,2 % s ruxolitinibom oproti 2,5 % s BAT), gastrointestinálne udalosti (1,2 % v porovnaní s 3,2 %) a iné hemoragické udalosti (6,7 % oproti 10,1 %). U pediatrických pacientov bola frekvencia udalostí krvácania 9,1 %. Hlásené udalosti boli epistaxa, hematochézia, hematóm, pooperačné krvácanie a krvácanie do kože (každé 1,8 %). U pacientov s chronickou GvHD neboli hlásené žiadne udalosti intrakraniálneho krvácania.

Infekcie
V pivotných štúdiách fázy 3 s MF boli hlásené infekcie močových ciest stupňa 3 alebo 4 u 1,0 % pacientov, herpes zoster u 4,3 % a tuberkulóza u 1,0 %. V klinickej štúdii fázy 3 bola sepsa hlásená u 3,0% pacientov. Predĺžené sledovanie pacientov liečených ruxolitinibom nepreukázalo s postupom času žiadny zvýšený trend v rozsahu sepsy.

Vo fáze randomizácie v štúdiách fázy 3 bola u pacientov s PV hlásená jedna infekcia močových ciest (0,5 %) CTCAE stupňa 3 a žiadna infekcia močových ciest stupňa 4. Miera výskytu herpes zoster bola podobná u pacientov s PV (4,3 %) a u pacientov s MF (4,0 %). U pacientov s PV sa vyskytlo jedno hlásenie postherpetickej neuralgie CTCAE stupňa 3. Pneumónia bola hlásená u 0,5 % pacientov liečených ruxolitinibom v porovnaní s 1,6 % pacientov liečených referenčnou liečbou. U žiadneho pacienta v ramene s ruxolitinibom nebola hlásená sepsa alebo tuberkulóza.

Počas dlhodobého sledovania štúdií fázy 3 s PV boli často hlásenými infekciami infekcie močových ciest (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) and pneumónia (7,1 %). Sepsa bola hlásená u 0,6 % pacientov. Počas predĺženého sledovania nebola hlásená tuberkulóza ani u jedného pacienta.

V štúdii fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2), počas *porovnávacieho obdobia*, boli infekcie močových ciest hlásené u 9,9 % (stupeň ≥3; 3,3 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 10,7 %

(stupeň ≥3; 6,0 %) v ramene BAT. CMV infekcie boli hlásené u 28,3 % (stupeň ≥3; 9,3 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 24,0 % (stupeň ≥3; 10,0 %) v ramene s BAT. Udalosti sepsy boli hlásené u 12,5 % (stupeň ≥3; 11,1 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 8,7 % (stupeň ≥3; 6,0 %) v ramene BAT. Infekcia vírusom BK bola hlásená len v ramene s ruxolitinibom u 3 pacientov s jednou udalosťou stupňa 3. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli hlásené infekcie močových ciest u 17,9 % (stupeň ≥3; 6,5 %) pacientov a CMV infekcie boli hlásené u 32,3 % (stupeň ≥3; 11,4 %) pacientov. CMV infekcia s postihnutím orgánov bola pozorovaná u veľmi malého počtu pacientov; CMV kolitída, CMV enteritída a CMV gastrointestinálna infekcia akéhokoľvek stupňa bola hlásená u štyroch, dvoch a jedného pacienta, v uvedenom poradí. Udalosti sepsy vrátane septického šoku akéhokoľvek stupňa boli hlásené u 25,4 % (stupeň ≥3; 21,9 %) pacientov. Infekcie močových ciest a sepsa boli hlásené s nižšou frekvenciou u pediatrických pacientov s akútnou GvHD (9,8 % každý) v porovnaní s dospelými a dospievajúcimi pacientmi. CMV infekcie boli hlásené u 31,4 % pediatrických pacientov (stupeň 3; 5,9 %).

V štúdii fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3), počas *porovnávacieho obdobia,* boli infekcie močových ciest hlásené u 8,5 % (stupeň ≥3; 1,2 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní so 6,3 % (stupeň ≥3; 1,3 %) v ramene s BAT. Infekcia vírusom BK bola hlásená u 5,5 % (stupeň ≥3; 0,6 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 1,3 % v ramene s BAT. CMV infekcie boli hlásené u 9,1 % (stupeň ≥3; 1,8 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 10,8 % (stupeň ≥3, 1,9 %) v ramene s BAT. Udalosti sepsy boli hlásené u 2,4 % (stupeň ≥3; 2,4 %) pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní so 6,3 % (stupeň ≥3, 5,7 %) v ramene BAT. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli hlásené infekcie močových ciest a infekcie vírusom BK u 9,3 % (stupeň ≥3; 1,3 %) a 4,9 % (stupeň ≥3; 0,4 %) pacientov, v uvedenom poradí. CMV infekcie a sepsa boli hlásené u 8,8 % (stupeň ≥3; 1,3 %) a 3,5 % (stupeň ≥3; 3,5 %) pacientov, v uvedenom poradí. U pediatrických pacientov s chronickou GvHD boli infekcie močových ciest hlásené u 5,5 % (stupeň 3; 1,8 %) pacientov a infekcia vírusom BK bola hlásená u 1,8 % (žiadny stupeň ≥3) pacientov. CMV infekcie sa vyskytli u 7,3 % (žiadny stupeň ≥3) pacientov.

Zvýšená lipáza
V období randomizácie v štúdii RESPONSE bolo zhoršenie hodnôt lipázy vyššie v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s kontrolným ramenom, hlavne v dôsledku rozdielov medzi zvýšeniami v stupni 1. (18,2 % oproti 8,1 %). Zvýšenia stupňa ≥2 boli medzi liečebnými ramenami podobné. V RESPONSE 2 boli frekvencie porovnateľné medzi ruxolitinibom, a kontrolným ramenom (10,8 % oproti 8 %). Počas dlhodobého sledovania štúdií fázy 3 s PV 7,4 % a 0,9 % pacientov hlásilo zvýšenie hladiny lipázy stupňa 3 a 4. U týchto pacientov neboli hlásené súčasné prejavy a príznaky pankreatitídy so zvýšenými hodnotami lipázy.

V štúdiách fázy 3 s MF boli hlásené vysoké hladiny lipázy u 18,7 % a 19,3 % pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní so 16,6 % a 14,0 % v kontrolnom ramene, v štúdiách COMFORT-I a COMFORT-II, v uvedenom poradí. U pacientov so zvýšenými hladinami lipázy neboli hlásené súčasné prejavy a príznaky pankreatitídy.

V *porovnávacom období* štúdie fázy 3 s akútnou GvHD (REACH2), boli nové alebo zhoršené hodnoty lipázy hlásené u 19,7 % pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 12,5 % v ramene s BAT; zodpovedajúce zvýšenia stupňa 3 (3,1 % verzus 5,1 %) a stupňa 4 (0 % verzus 0,8 %) boli podobné. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli zvýšené hodnoty lipázy hlásené u 32,2 % pacientov; stupňa 3 a 4 boli hlásené u 8,7 % a 2,2 % pacientov, v uvedenom poradí. Zvýšená lipáza bola hlásená u 20,4 % pediatrických pacientov (stupeň 3. a 4: 8,5 % a 4,1 %, v uvedenom poradí).

V *porovnávacom období* štúdie fázy 3 s chronickou GvHD (REACH3) boli nové alebo zhoršené hodnoty lipázy hlásené u 32,1 % pacientov v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s 23,5 % v ramene s BAT; zodpovedajúce zvýšenia stupňa 3 (10,6 % verzus 6,2 %) a stupňa 4 (0,6 % verzus 0 %) boli podobné. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitinibom boli zvýšené hodnoty lipázy hlásené u 35,9 % pacientov; stupeň 3 a 4 boli pozorované u 9,5 % a 0,4 % pacientov, v uvedenom poradí. Zvýšená lipáza bola hlásená u pediatrických pacientov s nižšou frekvenciou (20,4 %, stupeň 3 a 4: 3,8 % a 1,9 %, v uvedenom poradí).

Zvýšený systolický krvný tlak
V pivotných štúdiách fázy 3 s MF bolo hlásené minimálne počas jednej vizity zvýšenie systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote o 20 mmHg alebo viac u 31,5 % pacientov v porovnaní s 19,5 % výskytom u pacientov na kontrolnej liečbe. V skúšaní COMFORT-I (pacienti s MF) bol oproti východiskovej hodnote pri ruxolitinibe priemerne zvýšený systolický krvný tlak o 0 až 2 mmHg v porovnaní s poklesom o 2 až 5 mmHg v ramene s placebom. V skúšaní COMFORT-II boli medzi priemernými hodnotami MF pacientov liečených ruxolitinibom alebo kontrolnou liečbou len malé rozdiely.

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách u pacientov s PV, sa priemerný systolický krvný tlak v liečebnej skupine s ruxolitinibom zvýšil o 0,65 mmHg, kým v skupine s BAT klesol o 2 mmHg.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti
Z hľadiska bezpečnosti bolo analyzovaných celkovo 106 pacientov vo veku 2 až <18 rokov s GvHD: 51 pacientov (45 pacientov v REACH4 a 6 pacientov v REACH2) v štúdiách s akútnou GvHD a 55 pacientov (45 pacientov v REACH5 a 10 pacientov v REACH3) v štúdiách s chronickou GvHD. Bezpečnostný profil pozorovaný u pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu ruxolitinibom, bol podobný ako u dospelých pacientov.

Starší pacienti
Z hľadiska bezpečnosti bolo analyzovaných celkovo 29 pacientov v štúdii REACH2 a 25 pacientov v REACH3 vo veku >65 rokov liečených ruxolitinibom. Celkovo neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká a bezpečnostný profil pacientov vo veku >65 rokov je vo všeobecnosti konzistentný s profilom pacientov vo veku 18 až 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe antidotum pri predávkovaní ruxolitinibom. Jednorazové dávky do 200 mg boli podané s prijateľnou akútnou znášanlivosťou. Vyššie ako odporúčané, opakované dávky sú spojené so zvýšenou myelosupresiou vrátane leukopénie, anémie a trombocytopénie. Je potrebné podať vhodnú podpornú liečbu.

Nepredpokladá sa, že hemodialýza zvyšuje elimináciu ruxolitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EJ01.

Mechanizmus účinku

Ruxolitinib je selektívny inhibítor Janusových kináz (JAK), JAK1 a JAK2 (hodnoty IC_{50} sú pre enzým JAK1 3,3 nM a pre enzým JAK2 2,8 nM). Tieto kinázy sprostredkúvajú signalizáciu mnohých cytokínov a rastových faktorov, ktoré sú dôležité pre hemopoézu a imunitné funkcie.

MF a PV sú myeloproliferatívne nádorové ochorenia, o ktorých je známe že súvisia s poruchou

signalizácie JAK1 a JAK2. Predpokladá sa že k základom týchto porúch patrí vysoká hladina cirkulujúcich cytokínov aktivujúcich dráhu JAK-STAT, mutácie pridávajúce funkcie ako napr. JAK2V617F a utlmenie negatívnych regulačných mechanizmov. Pacienti s MF vykazujú poruchu JAK signalizácie bez ohľadu na stav JAK2V617F mutácie. U >95 % pacientov s PV sa vyskytujú aktivujúce mutácie JAK2 (V617F alebo exón 12).

Ruxolitinib inhibuje JAK-STAT signalizáciu a bunkovú proliferáciu bunkových modelov hematologických malignít závislých od cytokínov ako aj Ba/F3 buniek nezávislých od cytokínov expresiou JAK2V617F mutovaného proteínu, s hodnotou IC_{50} v rozsahu 80 až 320 nM.

Signálne dráhy JAK-STAT hrajú úlohu pri regulácii vývoja, proliferácie a aktivácie niekoľkých typov imunitných buniek dôležitých pre patogenézu GvHD.

Farmakodynamické účinky

Ruxolitinib inhibuje cytokínmi indukovanú STAT3 fosforyláciu v celej krvi od zdravých dobrovoľníkov, pacientov s MF a pacientov s PV. Ruxolitinib vyvolal maximálnu inhibíciu STAT3 fosforylácie 2 hodiny po podaní dávky, ktorá sa vrátila do normálu do 8 hodín u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s MF, čo naznačuje že nedochádza k akumulácii pôvodných ani aktívnych metabolitov.

Zvýšené východiskové zápalové markery súvisiace so základnými konštitučnými príznakmi ako TNFα, IL-6 a CRP u osôb s MF po liečbe ruxolitinibom poklesli. Počas liečby ruxolitinibom sa u pacientov s MF nevytvorila odolnosť voči jeho farmakodynamickým účinkom. Rovnako aj u pacientov s PV sa vyskytli zvýšené východiskové zápalové markery a tieto markery sa po liečbe ruxolitinibom znížili.

V podrobnej QT štúdii so zdravými dobrovoľníkmi nič nepoukazovalo na predlžujúci účinok ruxolitinibu na QT/QTc v jednotlivých dávkach až po supraterapeutickú dávku 200 mg, čo naznačuje že ruxolitinib nemá účinok na kardiálnu repolarizáciu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Myelofibróza
U pacientov s MF (primárna MF, MF v dôsledku polycythaemie vera, alebo MF v dôsledku esenciálnej trombocytémie) sa realizovali 2 randomizované štúdie fázy 3 (COMFORT-I a COMFORT-II). V oboch štúdiách mali pacienti hmatateľnú splenomegáliu najmenej 5 cm pod rebrovým oblúkom a rizikovú kategóriu strednú-2 alebo vysokú, podľa IWG kritérií (International Working Group Consensus Criteria). Začiatočná dávka ruxolitinibu sa stanovila na základe počtu krvných doštičiek. Pacienti s počtom krvných doštičiek ≤100 000/mm^3 neboli vhodní na zaradenie do štúdie COMFORT, ale 69 pacientov bolo zaradených do štúdie EXPAND, otvorenej štúdii na stanovenie dávkovania fázy 1b u pacientov s MF (primárnou MF, myelofibrózou po polycythaemii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii) a východiskovým počtom krvných doštičiek ≥50 000 a <100 000/mm^3.

COMFORT-I bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s 309 pacientmi, ktorí nereagovali na dostupnú liečbu alebo táto pre nich nebola vhodná. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥35 % zmenšeniu objemu sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskom, merané zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI) alebo počítačovou tomografiou (CT).

Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahrňovali trvanie ≥35 % zmenšenia objemu sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou, podiel pacientov s ≥50 % znížením skóre celkových príznakov, zmeny v celkových skóre príznakov v porovnaní s východiskovou hodnotou v 24. týždni hodnotené pomocou modifikovaného MFSAF *(Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) v2.0 denníka, a celkové prežívanie.

COMFORT-II bola otvorená, randomizovaná štúdia s 219 pacientmi. Pacienti boli randomizovaní 2:1 do skupín s ruxolitinibom a s najlepšou dostupnou liečbou. V ramene s najlepšou dostupnou liečbou 47 % pacientov dostalo hydroxyureu a 16 % pacientov glukokortikoidy. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v 48. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou, merané MRI alebo CT.

Sekundárne cieľové ukazovatele zahrňovali podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou a trvanie ≥35% zmenšenia objemu sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Základné demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia pacientov boli porovnateľné pre obe ramená v štúdiách COMFORT-I a COMFORT-II.

Tabuľka 8 Percento pacientov s ≥35 % zmenšením sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v COMFORT-I a v 48. týždni v COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Najlepšia dostupná liečba (N=72)
Čas	24. týždeň		48. týždeň	
Počet (%) pacientov s objemom sleziny zmenšeným o ≥35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % intervaly spoľahlivosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-hodnota	<0,0001		<0,0001	

Významne väčší podiel pacientov v skupine s ruxolitinibom dosiahol ≥35 % zmenšenie objemu sleziny (Tabuľka 8) v porovnaní s východiskovou hodnotou bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť JAK2V617F mutácie (Tabuľka 9) alebo subtyp ochorenia (primárna MF, MF v dôsledku polycythaemie vera, alebo MF v dôsledku esenciálnej trombocytémie).

Tabuľka 9 Percento pacientov s ≥35 % zmenšením sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou podľa stavu mutácie JAK (súbor bezpečnosti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Najlepšia dostupná liečba	
Stav mutácie JAK	Pozitívny (N=113) n (%)	Negatívny (N=40) n (%)	Pozitívny (N=121) n (%)	Negatívny (N=27) n (%)	Pozitívny (N=110) n (%)	Negatívny (N=35) n (%)	Pozitívny (N=49) n (%)	Negatívny (N=20) n (%)
Počet (%) pacientov s objemom sleziny zmenšeným o ≥35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Časový bod	Po 24 týždňoch				Po 48 týždňoch			

Pravdepodobnosť udržania odpovede sleziny (≥35 % redukcia) na ruxolitinib v priebehu najmenej 24 týždňov bola 89 % v štúdii COMFORT I a 87 % v štúdii COMFORT II; v štúdii COMFORT II udržalo odpoveď sleziny 52 % počas aspoň 48 týždňov.

V štúdii COMFORT I 45,9 % subjektov v skupine s ruxolitinibom dosiahlo v 24. týždni ≥50 % zlepšenie celkového skóre príznakov v porovnaní s východiskovou hodnotou (zisťované podľa

denníka MFSAF v2.0), v porovnaní s 5,3 % v skupine s placebom (p<0,0001 pomocou chi-kvadrát testu). Priemerná zmena v celkovom zdravotnom stave v 24. týždni zisťovaná podľa EORTC QLQ C30 bola +12,3 u ruxolitinibu a -3,4 u placeba (p<0,0001).

V štúdii COMFORT-I bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom po priemernej dobe sledovania 34,3 mesiacov 27,1 %, v porovnaní s 35,1 % u pacientov randomizovaných na placebo; HR 0,687; 95 % IS 0,459, 1,029; p=0,0668.

V štúdii COMFORT-I bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom po priemernej dobe sledovania 61,7 mesiacov 44,5% (69 zo 155 pacientov) oproti 53,2% (82 zo 154 pacientov) randomizovaných na placebo. Zníženie rizika smrti bolo 31% v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s placebom (HR 0,69; 95 % IS 0,50, 0,96; p=0,025).

V štúdii COMFORT-II bola úmrtnosť pacientov randomizovaných na ruxolitinib po priemernej dobe sledovania 34,7 mesiacov 19,9 %, v porovnaní s 30,1 % u pacientov randomizovaných na najlepšiu dostupnú liečbu (BAT); HR 0,48; 95 % IS 0,28, 0,85; p=0,009. V oboch štúdiách bola nižšia úmrtnosť zaznamenaná v skupine s ruxolitinibom, čo bolo spôsobené predovšetkým výsledkami získanými v podskupinách po polycythaemii vera a po esenciálnej trombocytémii.

V štúdii COMFORT-II bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom po priemernej dobe sledovania 55,9 mesiacov 40,4% (59 zo 146 pacientov) oproti 47,9% (35 zo 73 pacientov) randomizovaných na najlepšiu dostupnú liečbu (BAT). Zníženie rizika smrti bolo 33% v ramene s ruxolitinibom v porovnaní s ramenom s BAT (HR 0,67; 95 % IS 0,44, 1,02; p=0,062).

Polycythaemia vera
Randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie fázy 3 (RESPONSE) bolo vykonané u 222 pacientov s PV s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu definované podľa publikovaných kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny *European LeukemiaNet* (ELN). 110 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s ruxolitinibom a 112 pacientov do skupiny s BAT. Začiatočná dávka ruxolitinibu bola 10 mg dvakrát denne. Dávky sa potom u jednotlivých pacientov upravili podľa znášanlivosti a účinnosti na maximálnu dávku 25 mg dvakrát denne. BAT vybral skúšajúci lekár pre každého pacienta individuálne a zahŕňala hydroxyureu (59,5 %), interferón/pegylovaný interferón (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) a pozorovanie (15,3 %).

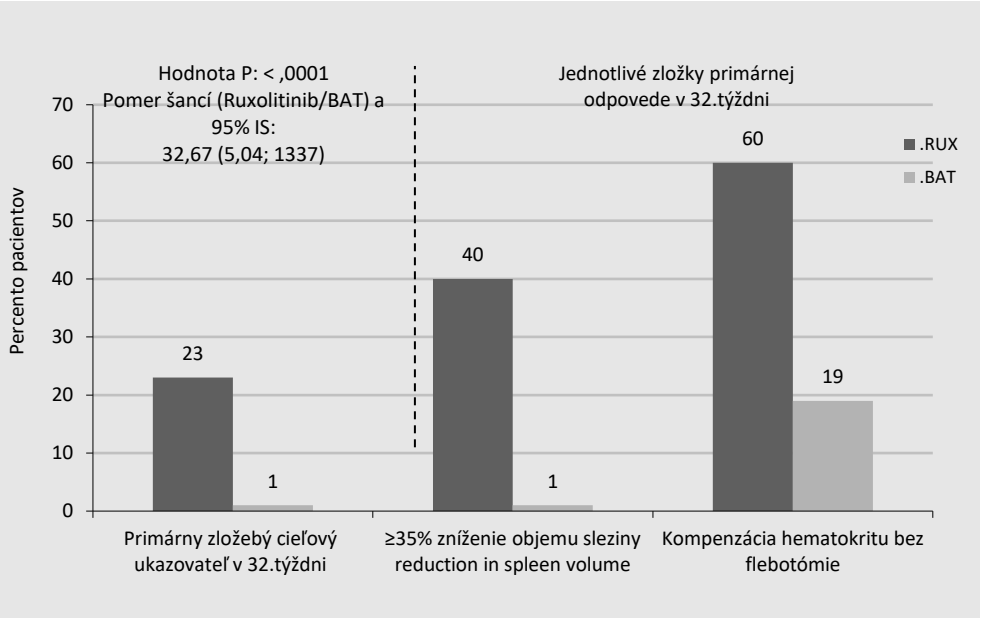
Vstupné demografické údaje a charakteristika ochorenia boli v dvoch liečebných skupinách porovnateľné. Priemerný vek bol 60 rokov (rozpätie 33 až 90 rokov). Pacienti v skupine s ruxolitinibom mali diagnózu PV v priemere 8,2 roka a predtým užívali v priemere približne 3 roky hydroxyureu. Väčšina pacientov (>80 %) podstúpila v priebehu posledných 24 týždňov pred skríningom najmenej dve flebotómie. Porovnávacie údaje týkajúce sa dlhodobého prežitia a výskytu komplikácií ochorenia nie sú dostupné.

Primárnym zloženým cieľovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli aj absenciu indikácie flebotómie (kontrola HCT) a ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v porovnaní so vstupnými hodnotami v 32. týždni. Indikácia flebotómie bola definovaná ako potvrdené HCT s hodnotou >45 %, t.j. aspoň o 3 percentuálne body vyššie ako HCT získané pri vstupnom vyšetrení alebo potvrdené HCT s hodnotou >48 %, podľa toho, ktorá hodnota bola nižšia. Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahrňovali percento pacientov, ktorí dosiahli primárny cieľový ukazovateľ a v 48. týždni ostali bez progresie, ako aj percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu v 32. týždni.

Štúdia splnila svoj primárny cieľ a vyššie percento pacientov v skupine s ruxolitinibom dosiahlo primárny zložený cieľový ukazovateľ aj každú z jeho jednotlivých zložiek. Podstatne viac pacientov liečených ruxolitinibom (23 %) dosiahlo primárnu odpoveď (p<0,0001) v porovnaní s BAT (0,9 %). Kompenzácia hematokritu sa dosiahla u 60 % pacientov v skupine s ruxolitinibom v porovnaní s 18,8 % v skupine s BAT a ≥35 % zmenšenie objemu sleziny sa dosiahlo u 40 % pacientov v skupine s ruxolitinibom v porovnaní s 0,9 % v skupine s BAT (obrázok č. 1).

Splnené boli aj oba kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele. Percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu, bolo 23,6 % s ruxolitinibom v porovnaní s 8,0 % s BAT (p=0,0013) a percento pacientov, ktorí dosiahli dlhotrvajúcu primárnu odpoveď v 48. týždni, bolo 20 % s ruxolitinibom a 0,9 % s BAT (p<0,0001).

Obrázok č. 1 Pacienti dosahujúci primárny cieľový ukazovateľ a zložky primárneho cieľového ukazovateľa v 32. týždni



Príznaková záťaž bola hodnotená pomocou MPN-SAF celkového skóre príznakov (*total symptom score,* TSS) elektronického denníka pacienta, ktorý obsahoval 14 otázok. V 32. týždni dosiahlo 49 % pacientov liečených ruxolitinibom ≥50 % zníženie TSS-14 a 64 % pacientov ≥50 % zníženie TSS-5, v porovnaní s iba 5 % a 11 % pacientov na BAT.

Vnímanie liečebného prínosu bolo zisťované v dotazníku Celkový dojem pacienta zo zmeny (*Patient Global Impression of Change,* PGIC). 66 % pacientov liečených ruxolitinibom, v porovnaní s 19 % liečenými BAT, hlásilo zlepšenie už štyri týždne po začiatku liečby. Zlepšenie vo vnímaní liečebného prínosu bolo tiež vyššie u pacientov liečených ruxolitinibom v 32. týždni (78 % oproti 33 %).

Dodatočné analýzy v štúdii RESPONSE hodnotiace trvanie odpovede boli vykonané v 80. a 256. týždni po randomizácii. Z 25 pacientov, ktorí dosiahli primárnu odpoveď v 32. týždni, mali 3 pacienti progresiu v 80. týždni a 6 pacienti v 256. týždni. Pravdepodobnosť udržania odpovede od 32. týždňa do 80. a 256. týždňa bola 92 % a 74 %, v uvedenom poradí (pozri Tabuľku 10).

Tabuľka 10 Trvanie primárnej odpovede v štúdii RESPONSE

	32. týždeň	80. týždeň	256. týždeň
Primárna odpoveď dosiahnutá v 32. týždni* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacienti udržiavajúci primárnu odpoveď	n/a	22/25	19/25
Pravdepodobnosť udržania primárnej odpovede	n/a	92%	74%
* Podľa kritérií primárneho zloženého cieľového ukazovateľa: absencia indikácie flebotómie (kontrola HCT) a ≥35 % zmenšenie objemu sleziny v porovnaní so vstupnými hodnotami n/a: neaplikovateľné			

Druhá randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 3b (RESPONSE 2) bola vykonaná u 149 pacientov s PV, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali hydroxyureu, ale bez hmatateľnej splenomegálie. Primárny cieľový ukazovateľ, definovaný ako percento pacientov, ktorí dosiahli kontrolu HCT (absenciu indikácie flebotómie) v 28. týždni, bol splnený (62,2 % v ramene s ruxolitinibom oproti 18,7 % v ramene s BAT). Sekundárny cieľový ukazovateľ, definovaný ako percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu v 28. týždni, bol tiež splnený (23,0 % v ramene ruxolitinibom oproti 5,3 % v ramene BAT).

Reakcia štepu proti hostiteľovi
Dve randomizované, otvorené, multicentrické štúdie fázy 3 skúmali ruxolitinib u pacientov vo veku 12 rokov a starších s akútnou GvHD (REACH2) a chronickou GvHD (REACH3) po alogénnej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (alloSCT) s nedostatočnou odpoveďou na kortikosteroidy a/alebo inú systémovú liečbu. Začiatočná dávka ruxolitinibu bola 10 mg dvakrát denne.

Akútna reakcia štepu proti hostiteľovi
V REACH2 bolo 309 pacientov s akútnou GvHD refraktérnou na kortikosteroidy stupňa II až IV randomizovaných v pomere 1:1 na ruxolitinib alebo BAT. Pacienti boli stratifikovaní podľa závažnosti akútnej GvHD v čase randomizácie. Refraktérnosť kortikosteroidov bola stanovená, keď mali pacienti progresiu po najmenej 3 dňoch, nedosiahli odpoveď po 7 dňoch alebo znižovanie dávky kortikosteroidov bolo neúspešné.

BAT vybral skúšajúci pre každého pacienta individuálne a zahŕňala antitymocytový globulín (*anti-thymocyte globulin*, ATG), mimotelovú fotoforézu (*extracorporeal photopheresis*, ECP), mezenchýmové stromálne bunky (*mesenchymal stromal cells*, MSC), nízke dávky metotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibítory mTOR (everolimus alebo sirolimus), etanercept alebo infliximab.

Okrem ruxolitinibu alebo BAT mohli pacienti dostať štandardnú podpornú starostlivosť pri alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Ruxolitinib bol pridaný k pokračujúcemu používaniu kortikosteroidov a/alebo inhibítorov kalcineurínu (CNI), ako je cyklosporín alebo takrolimus a/alebo liečbe topickými alebo inhalačnými kortikosteroidmi podľa inštitucionálnych usmernení.

Pacienti, ktorí dostali jednu predchádzajúcu systémovú liečbu inú ako kortikosteroidy a CNI pre akútnu GvHD, boli vhodní na zaradenie do štúdie. Okrem kortikosteroidov a CNI, bolo možné pokračovať v liečbe predchádzajúcim systémovým liekom na akútnu GvHD iba vtedy, ak sa užíval na profylaxiu akútnej GvHD (t. j. začal sa užívať pred diagnózou akútnej GvHD) podľa správnej lekárskej praxe.

Pacienti na BAT mohli prejsť na ruxolitinib po 28. dni, ak splnili nasledujúce kritériá:
- Nedosiahli definíciu odpovede primárneho cieľového ukazovateľa (kompletná odpoveď [*complete response*, CR] alebo čiastočná odpoveď [*partial response*, PR]) na 28. deň; ALEBO
- Prestali neskôr reagovať na liečbu a splnili kritéria pre progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď, čo si vyžadovalo novú dodatočnú systémovú imunosupresívnu liečbu akútnej GvHD, A
- Nemali prejavy/príznaky chronickej GvHD.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po 56. dni návštevy u pacientov s odpoveďou na liečbu.

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli porovnateľné pre obe liečebné ramená. Medián veku bol 54 rokov (rozpätie 12 až 73 rokov). Štúdia zahŕňala 2,9 % dospievajúcich, 59,2 % mužov a 68,9 % pacientov bielej rasy. Väčšina zaradených pacientov mala malígne základné ochorenie.

V ramenách ruxolitinibu a BAT bola závažnosť akútnej GvHD stupňa II v 34 % a 34 %, stupňa III v 46 % a 47 % a stupňa IV v 20 % a 19 %, v uvedenom poradí.

Dôvody nedostatočnej odpovede pacientov na kortikosteroidy v ramene ruxolitinibu a v ramene BAT boli i) neschopnosť dosiahnuť odpoveď po 7 dňoch liečby kortikosteroidmi (46,8 % a 40,6 %, v uvedenom poradí), ii) zlyhanie zníženia dávky kortikosteroidov (30,5 % a 31,6 %, v uvedenom poradí) alebo iii) progresia ochorenia po 3 dňoch liečby (22,7 %, a 27,7 %, v uvedenom poradí).

Medzi všetkými pacientmi boli najčastejšími orgánmi postihnutými pri akútnej GvHD koža (54,0 %) a dolný gastrointestinálny trakt (68,3 %). Viac pacientov v ramene ruxolitinibu malo akútnu GvHD ovplyvňujúcu kožu (60,4 %) a pečeň (23,4 %) v porovnaní s ramenom BAT (koža: 47,7 % a pečeň: 16,1 %).

Najčastejšie používaná predchádzajúca systémová liečba akútnej GvHD boli kortikosteroidy + CNI (49,4 % v ramene ruxolitinibu a 49,0 % v ramene BAT).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola celková miera odpovede (*overall response rate*, ORR) na 28. deň, definovaná ako percento pacientov v každom ramene s kompletnou odpoveďou (CR) alebo čiastočnou odpoveďou (PR) bez potreby dodatočnej systémovej liečby na skoršiu progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií Harrisa a kol. (2016).

Hlavným sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli CR alebo PR na 28. deň a udržali si CR alebo PR na 56. deň.

REACH2 splnil svoj hlavný cieľ. ORR na 28. deň liečby bola vyššia v ramene ruxolitinibu (62,3 %) v porovnaní s ramenom BAT (39,4 %). Medzi liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (stratifikovaný Cochrane-Mantel-Haenszelov test p<0,0001, obojstranný, OR: 2,64; 95 % IS: 1,65, 4,22).

V ramene ruxolitinibu bolo tiež vyššie percento pacientov s kompletnou odpoveďou (34,4 %) v porovnaní s ramenom BAT (19,4 %).

Na 28. deň bola ORR 76 % pre GvHD stupňa II, 56 % pre GvHD stupňa III a 53 % pre GvHD stupňa IV v ramene ruxolitinibu a 51 % pre GvHD stupňa II, 38 % pre GvHD stupňa III a 23 % pre GvHD stupňa IV v ramene BAT.

Medzi pacientmi, ktorí nereagovali na liečbu na 28. deň v ramenách ruxolitinibu a BAT, malo 2,6 % a 8,4 % progresiu ochorenia, v uvedenom poradí.

Celkové výsledky sú uvedené v Tabuľke 11.

Tabuľka 11 Celková miera odpovede na 28. deň v REACH2

	Ruxolitinib N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95% IS**	**n (%)**	**95% IS**
Celková odpoveď	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% IS)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-hodnota (obojstranná)	p<0,0001			
Kompletná odpoveď	53 (34,4)		30 (19,4)	
Čiastočná odpoveď	43 (27,9)		31 (20,0)	

Štúdia splnila svoj hlavný sekundárny cieľový ukazovateľ na základe primárnej analýzy údajov. Trvalá ORR na 56. deň bola 39,6 % (95 % IS: 31,8; 47,8) v ramene ruxolitinibu a 21,9 % (95 % IS: 15,7, 29,3) v ramene BAT. Medzi dvoma liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (OR: 2,38; 95 % IS: 1,43; 3,94; p=0,0007). Podiel pacientov s CR bol 26,6 % v ramene ruxolitinibu oproti 16,1 % v ramene BAT. Celkovo 49 pacientov (31,6 %) pôvodne randomizovaných do ramena BAT

prešlo do ramena ruxolitinibu.

Chronická reakcia štepu proti hostiteľovi
V REACH3 bolo 329 pacientov so stredne závažnou alebo závažnou chronickou GvHD refraktérnou na kortikosteroidy randomizovaných v pomere 1:1 na ruxolitinib alebo BAT. Pacienti boli stratifikovaní podľa závažnosti chronickej GvHD v čase randomizácie. Refraktérnosť kortikosteroidov bola stanovená, keď pacienti mali po 7 dňoch nedostatočnú odpoveď na liečbu alebo mali progresiu ochorenia, alebo ak ochorenie pretrvávalo 4 týždne alebo dvakrát zlyhalo zníženie dávky kortikosteroidov.

BAT vybral skúšajúci pre každého pacienta individuálne a zahŕňala mimotelovú fotoforézu (*extracorporeal photopheresis*, ECP), nízku dávku metotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibítory mTOR (everolimus alebo sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatín, imatinib alebo ibrutinib.

Okrem ruxolitinibu alebo BAT mohli pacienti dostať štandardnú podpornú starostlivosť pri alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Pokračujúce používanie kortikosteroidov a CNI, ako je cyklosporín alebo takrolimus, a liečby topickými alebo inhalačnými kortikosteroidmi boli povolené podľa inštitucionálnych usmernení.

Pacienti, ktorí dostali jednu predchádzajúcu systémovú liečbu inú ako kortikosteroidy a/alebo CNI pre chronickú GvHD, boli vhodní na zaradenie do štúdie. Okrem kortikosteroidov a CNI bolo možné pokračovať v liečbe predchádzajúcim systémovým liekom na chronickú GvHD iba vtedy, ak sa užíval na profylaxiu chronickej GvHD (t. j. začal sa pred diagnózou chronickej GvHD) podľa správnej lekárskej praxe.

Pacienti BAT mohli prejsť na ruxolitinib na 169. deň a neskôr v dôsledku progresie ochorenia, zmiešanej odpovede alebo nezmenenej odpovede, kvôli toxicite na BAT alebo v dôsledku vzplanutia chronickej GvHD.

Účinnosť u pacientov, ktorí prechádzajú z aktívnej akútnej GvHD na chronickú GvHD bez znižovania dávky kortikosteroidov a akejkoľvek systémovej liečby, nie je známa. Účinnosť pri akútnej alebo chronickej GvHD po infúzii darcovských lymfocytov (*donor lymphocyte infusion,* DLI) a u pacientov, ktorí netolerovali liečbu steroidmi, nie je známa.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po návšteve na 169. deň.

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli vyvážené medzi oboma liečebnými ramenami. Medián veku bol 49 rokov (rozpätie 12 až 76 rokov). Štúdia zahŕňala 3,6 % dospievajúcich, 61,1 % mužov a 75,4 % pacientov bielej rasy. Väčšina zaradených pacientov mala malígne základné ochorenie.

Závažnosť pri diagnóze chronickej GvHD refraktérnej na kortikosteroidy bola porovnateľná pre obe liečebné ramená, pričom 41 % a 45 % boli stredne závažné a 59 % a 55 % závažné v ramenách ruxolitinibu a BAT, v uvedenom poradí.

Nedostatočná odpoveď pacientov na kortikosteroidy v ramene ruxolitinibu a BAT bola charakterizovaná i) nedostatočnou odpoveďou alebo progresiou ochorenia po liečbe kortikosteroidmi počas najmenej 7 dní pri dávke 1 mg/kg/deň ekvivalentov prednizónu (37,6 % a 44,5 %, v uvedenom poradí), ii) pretrvávaním ochorenia po 4 týždňoch pri dávke 0,5 mg/kg/deň (35,2 % a 25,6 %) alebo iii) závislosťou od kortikosteroidov (27,3 % a 29,9 %, v uvedenom poradí).

Spomedzi všetkých pacientov malo 73 % a 45 % postihnutie kože a pľúc v ramene ruxolitinibu, v porovnaní so 69 % a 41 % v ramene BAT.

Najčastejšie používaná predchádzajúca systémová liečba chronickej GvHD boli len kortikosteroidy (43 % v ramene ruxolitinibu a 49 % v ramene BAT) a kortikosteroidy + CNI (41 % pacientov v

ramene ruxolitinibu a 42 % v ramene BAT).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola ORR na 169. deň, definovaná ako percento pacientov v každom ramene s CR alebo PR bez potreby dodatočnej systémovej liečby pre skoršiu progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií Národného inštitútu zdravia (*National Institutes of Health*, NIH).

Hlavným sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez zlyhania (*failure free survival*, FFS), zložený čas do cieľového ukazovateľa udalosti, ktorý zahŕňal najskoršie z nasledujúcich udalostí: i) relaps alebo recidíva základného ochorenia alebo úmrtie v dôsledku základného ochorenia, ii) mortalita bez relapsu alebo iii) pridanie alebo začatie ďalšej systémovej liečby chronickej GvHD.

REACH3 splnil svoj hlavný cieľ. V čase primárnej analýzy (uzávierka údajov: 08. máj 2020) bola ORR v 24. týždni vyššia v ramene ruxolitinibu (49,7 %) v porovnaní s ramenom s BAT (25,6 %). Medzi liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (stratifikovaný Cochrane-Mantel-Haenszelov test p<0,0001, obojstranný, OR: 2,99; 95 % IS: 1,86; 4,80). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 12.

Medzi pacientmi, ktorí nereagovali na 169. deň v ramenách ruxolitinibu a BAT, malo 2,4 % a 12,8 % progresiu ochorenia, v uvedenom poradí.

Tabuľka 12 Celková miera odpovede na 169. deň v REACH3

	Ruxolitinib N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95% IS**	**n (%)**	**95% IS**
Celková odpoveď	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% IS)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-hodnota (obojstranná)	p<0,0001			
Kompletná odpoveď	11 (6,7)		5 (3,0)	
Čiastočná odpoveď	71 (43,0)		37 (22,6)	

Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ, FFS, preukázal štatisticky významné 63 % zníženie rizika ruxolitinib oproti BAT (HR: 0,370; 95 % IS: 0,268; 0,510, p<0.0001). Po 6 mesiacoch, väčšina FFS udalostí bola „pridanie alebo začatie inej systémovej liečby cGvHD“(pravdepodobnosť tejto udalosti bola 13,4 % a 48,5 % pre ramená ruxolitinib a BAT, v uvedenom poradí). Výsledky pre „relaps základného ochorenia” a mortalitu bez relapsu (*non-relapse mortality*, NRM) boli 2,46 % oproti 2,57 % a 9,19 % oproti 4,46 %, pre rameno s ruxolitinibom a BAT, v uvedenom poradí. Pri zameraní sa len na NRM sa nepozoroval žiadny rozdiel v kumulatívnom výskyte medzi liečebnými ramenami.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim ruxolitinib vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe MF a PV. U pediatrických pacientov s GvHD vo veku nad 2 roky je bezpečnosť a účinnosť ruxolitinibu podporená dôkazmi z randomizovaných štúdií fázy 3 REACH2 a REACH3 a z otvorených jednoramenných štúdií fázy 2 REACH4 a REACH5 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Jednoramenný dizajn štúdie nelimituje príspevok ruxolitinibu k celkovej účinnosti.

Akútna reakcia štepu proti hostiteľovi
V rámci štúdie REACH4 bolo 45 pediatrických pacientov s akútnou GvHD II. až IV. stupňa liečených ruxolitinibom a kortikosteroidmi +/– CNI s cieľom posúdiť bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku ruxolitinibu. Pacienti boli zaradení do 4 skupín podľa veku (1. skupina [≥12 rokov až <18 rokov, N=18], 2. skupina [≥6 rokov až <12 rokov, N=12], 3. skupina [≥2 roky až <6 rokov N=15] a 4. skupina [≥28 dní až <2 roky N=0]). Testované dávky boli 10 mg dvakrát denne pre 1. skupinu, 5 mg dvakrát denne pre 2. skupinu a 4 mg/m^2 dvakrát denne pre 3. skupinu a pacienti boli liečení

24 týždňov alebo do ukončenia liečby. Ruxolitinib bol podaný buď ako 5 mg tableta alebo ako kapsula/perorálny roztok u pediatrických pacientov vo veku <12 rokov.

Pacienti boli zaradení buď s ochorením refraktérnym na steroidy alebo bez predchádzajúcej liečby. Pacienti boli považovaní za refraktérnych na steroidy podľa inštitucionálnych kritérií alebo podľa rozhodnutia lekára v prípade, že inštitucionálne kritériá neboli k dispozícii, a okrem kortikosteroidov mohli dostať najviac jednu ďalšiu systémovú liečbu akútnej GvHD. Pacienti sa považovali za nepredliečených, ak nedostali žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu akútnej GvHD (s výnimkou maximálne 72 hodín pred systémovou kortikosteroidnou liečbou metylprednizolónom alebo ekvivalentom po nástupe akútnej GvHD). Okrem ruxolitinibu boli pacienti liečení systémovými kortikosteroidmi a/alebo CNI (cyklosporín alebo takrolimus) a podľa inštitucionálnych usmernení bola povolená aj lokálna liečba kortikosteroidmi. V štúdii REACH4 dostávalo 40 pacientov (88,9 %) súbežne CNI. Pacienti mohli dostať aj štandardnú podpornú liečbu po alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu akútnej GvHD na 28. deň sa mala liečba ruxolitinibom ukončiť.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po návšteve v 56. dni

Muži a ženy predstavovali 62,2 % (n=28) a 37,8 % (n=17) pacientov, v uvedenom poradí. Celkovo 27 pacientov (60,0 %) malo základnú malignitu, najčastejšie leukémiu (26 pacientov, 57,8%). Spomedzi 45 pediatrických pacientov zaradených do REACH4 malo 13 (28,9 %) akútnu GvHD bez predchádzajúcej liečby a 32 (71,1 %) malo akútnu GvHD refraktérnu na steroidy. Na začiatku malo 64,4 % pacientov akútnu GvHD II. stupňa, 26,7 % III. stupňa a 8,9 % IV. stupňa.

Celková miera odpovede (ORR) na 28. deň (primárny cieľový ukazovateľ účinnosti) v REACH4 bola 84,4 % (90 % IS: 72,8; 92,5) u všetkých pacientov, s CR u 48,9 % pacientov a PR u 35,6 % pacientov. Pokiaľ ide o stav pred liečbou, ORR bola na 28. deň 90,6 % u pacientov refraktérnych na steroidy (*steroid refractory,* SR).

Miera trvalej ORR na 56. deň (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ) meraná podielom pacientov, ktorí dosiahli CR alebo PR na 28. deň a udržali si CR alebo PR na 56. deň, bola 66,7 % u všetkých pacientov v REACH4 a 68,8 % u SR pacientov.

Chronická reakcia štepu proti hostiteľovi
V rámci štúdie REACH5 bolo 45 pediatrických pacientov so stredne závažnou alebo závažnou chronickou GvHD liečených ruxolitinibom a kortikosteroidmi +/– CNI s cieľom posúdiť bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku liečby ruxolitinibom. Pacienti boli zaradení do 4 skupín podľa veku (1. skupina [≥12 rokov až <18 rokov, N=22], 2. skupina [≥ 6 rokov až <12 rokov, N=16], 3. skupina [≥2 roky až <6 rokov, N=7] a 4. skupina[≥28 dní až <2 roky, N=0]). Testované dávky boli 10 mg dvakrát denne pre 1. skupinu, 5 mg dvakrát denne pre 2. skupinu a 4 mg/m^2 dvakrát denne pre 3. skupinu a pacienti boli liečení 39 cyklov/156 týždňov alebo do ukončenia liečby. Ruxolitinib bol podávaný buď ako 5 mg tableta alebo ako perorálny roztok u pediatrických pacientov <12 rokov.

Pacienti boli zaradení buď s ochorením refraktérnym na steroidy alebo bez predchádzajúcej liečby. Pacienti boli považovaní za refraktérnych na steroidy podľa inštitucionálnych kritérií alebo na základe rozhodnutia lekára v prípade, že inštitucionálne kritériá neboli k dispozícii, a okrem kortikosteroidov mohli dostať ďalšiu predchádzajúcu systémovú liečbu chronickej GvHD. Pacienti boli považovaní za nepredliečených, ak nedostali žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu chronickej GvHD (s výnimkou maximálne 72 hodín pred systémovou kortikosteroidnou liečbou metylprednizolónom alebo ekvivalentom po nástupe chronickej GvHD). Okrem ruxolitinibu bolo podľa inštitucionálnych smerníc povolené aj pokračovanie v užívaní systémových kortikosteroidov a/alebo CNI (cyklosporínu alebo takrolimu) a lokálnych kortikosteroidov. V REACH5 dostávalo 23 pacientov (51,1 %) súbežne CNI. Pacienti mohli dostať aj štandardnú podpornú starostlivosť po transplantácii alogénnych kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Podávanie ruxolitinibu sa malo v prípade nedostatočnej odpovede na liečbu chronickej GvHD v 169. dni ukončiť.

Znižovanie dávky ruxolitinibu bolo povolené po návšteve na 169. deň.

Muži a ženy predstavovali 64,4 % (n=29) a 35,6 % (n=16) pacientov, v uvedenom poradí, pričom 30 pacientov (66,7 %) malo základnú malignitu v anamnéze pred transplantáciou, najčastejšie leukémiu (27 pacientov, 60 %).

Spomedzi 45 pediatrických pacientov zaradených do REACH5 bolo 17 (37,8 %) pacientov s chronickou GvHD bez predchádzajúcej liečby a 28 (62,2 %) bolo pacientov so SR chronickou GvHD. Ochorenie bolo závažné u 62,2 % pacientov a stredne závažné u 37,8 % pacientov. Tridsaťjeden (68,9 %) pacientov malo postihnutie kože, osemnásť (40 %) postihnutie úst a štrnásť malo (31,1 %) postihnutie pľúc.

ORR v 169. dni (primárny cieľový ukazovateľ účinnosti) bola 40 % (90 % IS: 27,7; 53,3) u všetkých pediatrických pacientov v REACH5 a 39,3 % u SR pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ruxolitinib je látka I. triedy Biofarmaceutického klasifikačného systému (*Biopharmaceutical Classification System*, BCS), s vysokou permeabilitou, vysokou rozpustnosťou a rýchlou disolúciou. V klinických štúdiách sa ruxolitinib rýchlo absorboval po perorálnom podaní, maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) dosiahol asi po 1 hodine po podaní dávky. Na základe humánnej štúdie hmotnostnej bilancie sa zistilo, že perorálna absorpcia ruxolitinibu, v podobe ruxolitinibu alebo metabolitov vzniknutých v priebehu presystémovej eliminácie je 95 % alebo vyššia. Priemerné hodnoty C_{max} a celkovej expozície (AUC) ruxolitinibu sa priamoúmerne zvýšili po jednotlivej dávke v rozsahu 5 až 200 mg. Nezistili sa klinicky relevantné zmeny farmakokinetiky ruxolitinibu po podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku. Priemerná C_{max} sa mierne znížila (24 %), kým priemerná AUC zostala takmer nezmenená (4 % vzostup) po podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia

Priemerný objem distribúcie v rovnovážnom stave je u pacientov s MF aj s PV približne 75 litrov, u dospievajúcich a dospelých s akútnou GvHD 67,5 litrov a 60,9 litrov u dospievajúcich a dospelých s chronickou GvHD. Priemerný objem distribúcie v rovnovážnom stave je približne 30 litrov u pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD a s plochou povrchu tela (*body surface area*, BSA) pod 1 m^2. Pri klinicky relevantných koncentráciách ruxolitinibu je väzba na plazmatické bielkoviny približne 97 %, prevažne na albumín. Celotelové autoradiografické štúdie na potkanoch ukázali, že ruxolinitib neprechádza cez hematoencefalickú bariéru.

Biotransformácia

Ruxolitinib je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP3A4 (>50 %) s čiastočnou účasťou CYP2C9. Materská zlúčenina je hlavným prvkom v ľudskej plazme, pričom predstavuje približne 60 % materiálu súvisiaceho s liekom v obehu. V plazme sú prítomné dva hlavné a aktívne metabolity, ktoré reprezentujú 25 % a 11 % materskej AUC. Tieto metabolity majú polovicu až pätinu pôvodnej farmakologickej aktivity súvisiacej s JAK. Celkové množstvo všetkých aktívnych metabolitov prispieva 18 % k celkovej farmakodynamike ruxolitinibu. Podľa *in vitro* štúdií, ruxolitinib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 a nie je účinný induktor CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. *In vitro* údaje naznačujú, že ruxolitinib môže byť inhibítor P-gp a BCRP.

Eliminácia

Ruxolitinib sa prevažne eliminuje metabolizmom. Priemerný polčas eliminácie ruxolitinibu sú približne 3 hodiny. U zdravých dobrovoľníkov, po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne značeného [^{14}C] ruxolitinibu došlo k eliminácii prevažne metabolizáciou, pričom 74 % rádioaktivity sa vylúčilo močom a 22 % stolicou. Na nezmenenú materskú zlúčeninu pripadlo menej ako 1 % celkovej vylúčenej rádioaktivity.

Linearita/nelinearita

Priama úmera v závislosti od dávky sa dokázala v štúdiách s jednorazovými aj viacnásobnými dávkami.

Osobitné populácie

Vplyv veku, pohlavia a rasy
Na základe štúdií so zdravými subjektmi sa nepozorovali žiadne relevantné rozdiely vo farmakokinetike ruxolitinibu v závislosti od pohlavia a rasy.

Populačná farmakokinetika
Na základe analýzy farmakokinetiky u populácie pacientov s MF sa nepotvrdil vzťah medzi perorálnym klírensom a vekom alebo rasou pacienta. Odhadovaný perorálny klírens bol u žien 17,7 l/h a u mužov 22,1 l/h, s 39 % interindividuálnou variabilitou u pacientov s MF. Klírens u pacientov s PV bol 12,7 l/h, s 42 % interindividuálnou variabilitou a nebol zaznamenaný žiaden zjavný vzťah medzi perorálnym klírensom a pohlavím, pacientovým vekom alebo rasou, na základe farmakokinetického hodnotenia populácie pacientov s PV. Klírens bol 10,4 l/h u dospievajúcich a dospelých pacientov s akútnou GvHD a 7,8 l/h u dospievajúcich a dospelých pacientov s chronickou GvHD, so 49 % variabilitou medzi osobami. U pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD, ktorí mali BSA pod 1 m^2, bol klírens medzi 6,5 a 7 l/h. Na základe populačného farmakokinetického hodnotenia u pacientov s GvHD nebol zrejmý žiadny vzťah medzi perorálnym klírensom a pohlavím, vekom pacienta alebo rasou. Pri dávke 10 mg dvakrát denne sa expozícia zvýšila u pacientov s GvHD s nízkou BSA. U jedincov s BSA 1 m^2; 1,25 m^2 a 1,5 m^2, bola predpokladaná priemerná expozícia (AUC) vyššia o 31 %, 22 % a 12 %, v uvedenom poradí, ako u typického dospelého jedinca (1,79 m^2).

Pediatrická populácia
Farmakokinetika ruxolitinibu u pediatrických pacientov vo veku <18 rokov s MF a PV nebola stanovená.

Rovnako ako u dospelých pacientov s GvHD sa ruxolitinib po perorálnom podaní u pediatrických pacientov s GvHD rýchlo absorboval. Dávkovaním u detí vo veku od 6 do 11 rokov v dávke 5 mg dvakrát denne sa dosiahla porovnateľná expozícia s dávkou 10 mg dvakrát denne u dospievajúcich a dospelých s akútnou a chronickou GvHD, čo potvrdzuje metódu porovnávania expozície implementovanú ako súčasť predpokladu extrapolácie. U detí vo veku od 2 do 5 rokov s akútnou a chronickou GvHD bola na základe metódy porovnávania expozície navrhnutá dávka 8 mg/m^2 dvakrát denne.

Ruxolitinib nebol hodnotený u pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD vo veku do 2 rokov, preto sa na predikovanie expozície u týchto pacientov použilo modelovanie na základe údajov od dospelých pacientov, ktoré zohľadňuje aspekty súvisiace s vekom u mladších pacientov.

Na základe súhrnnej populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD sa klírens ruxolitinibu znižoval s klesajúcou BSA. Po korekcii na vplyv BSA nemali iné demografické faktory, ako napríklad vek, telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti, klinicky významný vplyv na expozíciu ruxolitinibu.

Porucha funkcie obličiek
Funkcia obličiek sa hodnotila štúdiami úpravy diéty pri ochorení obličiek (*Modification of Diet in*

Renal Disease, MDRD) a kreatinínu v moči. Po jednorazovej dávke ruxolitinibu 25 mg bola jeho expozícia podobná u jedincov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek s tými, ktorí mali normálnu funkciu obličiek. Avšak plazmatické hodnoty AUC metabolitov ruxolitinibu mali tendenciu stúpať so závažnosťou poruchy funkcie obličiek a najvýraznejšie zvýšenie bolo u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Nie je zrejmé, či zvýšená expozícia metabolitu predstavuje bezpečnostné riziko. Odporúča sa upraviť dávku u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a v konečnom štádiu renálneho ochorenia (pozri časť 4.2). Podávanie iba v dňoch dialýzy znižuje expozíciu metabolitu ale zároveň aj farmakodynamický účinok, najmä počas dní medzi dialýzami.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene, sa priemerná AUC ruxolitinibu po jednorazovej dávke 25 mg zvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 87 %, so stredne závažnou poruchou funkcie o 28 % a so závažnou o 65 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Nebol jasný vzťah medzi AUC a stupňom poruchy funkcie pečene klasifikovanom podľa Childovho-Pughovho skóre. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa konečný polčas eliminácie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi predĺžil (4,1 až 5,0 hodín oproti 2,8 hodiny). U pacientov s MF a PV, ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa odporúča zníženie dávky približne o 50 % (pozri časť 4.2).

U pacientov s GvHD, ktorí majú poruchu funkcie pečene nesúvisiacu s GvHD, sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť o 50 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ruxolitinib sa hodnotil na základe štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a karcinogenity. K cieľovým orgánom, súvisiacim s farmakologickým účinkom ruxolitinibu, v štúdiách toxicity po opakovanom podaní, patrili kostná dreň, periférna krv a lymfatické tkanivo. U psov sa pozorovali infekcie, vo všeobecnosti spojené s imunosupresiou. Nepriaznivé zníženie krvného tlaku spolu so zvýšením pulzu sa pozorovalo u psov v telemetrickej štúdii. Nepriaznivý pokles minútového objemu sa pozoroval v respiračných štúdiách u potkanov. Hranice (na základe neviazaného C_{max}) na hladine bez nežiaducich účinkov v štúdiách so psami a potkanmi boli 15,7-krát vyššie a 10,4-krát vyššie, ako maximálna dávka 25 mg dvakrát denne, odporúčaná u ľudí. V hodnotení neurofarmakologických vplyvov ruxolitinibu sa nezaznamenali žiadne účinky.

V štúdiách na mladých potkanoch sa ukázalo, že podávanie ruxolitinibu vplývalo na rast a veľkosť kostí. Znížený rast kostí sa pozoroval pri dávkach ≥5 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 7. postnatálny deň (porovnateľné s ľudským novorodencom) a pri dávke ≥15 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 14. alebo 21. postnatálny deň (porovnateľné s ľudským dojčaťom, 1–3 roky). Pri dávkach ≥30 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 7. postnatálny deň, sa pozorovali zlomeniny a predčasné uhynutia potkanov. Na základe AUC voľného ruxolitinibu bola expozícia pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*no observed adverse effect level*, NOAEL) u mladých potkanov liečených už na 7. postnatálny deň 0,3 násobkom hodnoty u dospelých jedincov pri dávke 25 mg dvakrát denne. Zatiaľ čo znížený rast kostí sa pozoroval pri hodnotách, ktoré boli 1,5 násobkom a zlomeniny 13 násobkom expozície u dospelých jedincov pri dávke 25 mg dvakrát denne. Vo všeobecnosti boli nežiadúce účinky závažnejšie ak sa s liečbou začalo v kratšom čase po narodení Okrem vývoja kostí, boli nežiadúce účinky ruxolitinibu u mladých potkanov podobné ako u dospelých potkanov. Mladé potkany sú citlivejšie na toxicitu ruxolitinibu ako dospelé potkany.

Ruxolitinib v štúdiách u zvierat znižoval váhu plodu a zvyšoval poimplantačné straty. U králikov a potkanov nebol zaznamenaný dôkaz o teratogénnom účinku. Rozsah expozície bol však v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou nízky, výsledok má preto len obmedzený význam pre ľudí. Nepozorovali sa účinky na fertilitu. V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývoja sa pozorovala mierne predĺžená gestačná doba, znížený počet miest implantácie a menší počet narodených šteniat. U šteniat sa pozorovala znížená priemerná začiatočná telesná hmotnosť a krátke obdobie nárastu zníženej priemernej telesnej hmotnosti. U dojčiacich potkanov sa ruxolitinib a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka v koncentrácii 13-krát vyššej ako materské plazmatické koncentrácie. Ruxolitinib nebol

mutagénny alebo klastogénny. Ruxolitinib nebol karcinogénny v modeloch Tg.rasH2 transgénnych myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
povidón K-30
sodná soľ karboxymetylškrobu
hydroxypropylcelulóza
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/PVC-hliníkové blistre alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami.

- Balenia obsahujúce 14, 20, 56 alebo 196 tabliet alebo multibalenia obsahujúce 168 (3 balenia po 56) tabliet v blistroch.
- Balenia obsahujúce 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 alebo 196 × 1 tabliet alebo multibalenia obsahujúce 168 × 1 (3 balenia po 56) tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
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 tablety
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 tablety
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 tablety
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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

14 tabliet
20 tabliet
56 tabliet
196 tabliet
14 × 1 tabliet
20 × 1 tabliet
56 × 1 tabliet
196 × 1 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.
Multibalenie: 168 × 1 (3 balenia po 56 × 1) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

56 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.
56 × 1 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/007 56 tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva logo

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

14 tabliet
20 tabliet
56 tabliet
196 tabliet
14 × 1 tabliet
20 × 1 tabliet
56 × 1 tabliet
196 × 1 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.
Multibalenie: 168 × 1 (3 balenia po 56 × 1) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

56 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.
56 × 1 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/017 56 tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva logo

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

14 tabliet
20 tabliet
56 tabliet
196 tabliet
14 × 1 tabliet
20 × 1 tabliet
56 × 1 tabliet
196 × 1 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.
Multibalenie: 168 × 1 (3 balenia po 56 × 1) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

56 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.
56 × 1 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/027 56 tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva logo

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

14 tabliet
20 tabliet
56 tabliet
196 tabliet
14 × 1 tabliet
20 × 1 tabliet
56 × 1 tabliet
196 × 1 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.
Multibalenie: 168 × 1 (3 balenia po 56 × 1) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ako hemifumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

56 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.
56 × 1 tabliet. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2076/037 56 tabliet (multibalenie)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tabliet (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva logo

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne



B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú určené pre vás alebo vaše dieťa – ale v písomnej informácii sa bude uvádzať len „vy".

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ruxolitinib Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ruxolitinib Zentiva
3. Ako užívať Ruxolitinib Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ruxolitinib Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ruxolitinib Zentiva a na čo sa používa

Ruxolitinib Zentiva obsahuje liečivo ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva sa používa na liečbu dospelých pacientov so zväčšenou slezinou alebo s príznakmi spojenými s myelofibrózou, zriedkavou formou rakoviny krvi.

Ruxolitinib Zentiva sa používa aj na liečbu dospelých pacientov s polycythaemiou vera, ktorí sú rezistentní alebo netolerujú hydroxyureu.

Ruxolitinib Zentiva sa používa aj na liečbu:
- detí vo veku od 28 dní a starších a dospelých s akútnou reakciou štepu proti hostiteľovi (*graft-versus-host disease*, GvHD),
- detí vo veku od 6 mesiacov a starších a dospelých s chronickou GvHD.

Existujú dve formy GvHD: skorá forma nazývaná akútna GvHD, ktorá sa zvyčajne vyvinie krátko po transplantácii a môže postihovať kožu, pečeň a tráviaci trakt a forma nazývaná chronická GvHD, ktorá sa vyvíja neskôr, zvyčajne týždne až mesiace po transplantácii. Chronickou GvHD môže byť postihnutý takmer každý orgán.

Ako Ruxolitinib Zentiva pôsobí
Zväčšenie sleziny je typický znak myelofibrózy. Myelofibróza je porucha kostnej drene, pri ktorej je kostná dreň nahradená jazvovitým tkanivom. Abnormálna kostná dreň nemôže ďalej tvoriť dostatok normálnych krvných buniek a následkom toho sa slezina výrazne zväčšuje. Blokovaním pôsobenia určitých enzýmov (nazývajú sa Janusove kinázy (JAK)), môže Ruxolitinib Zentiva zmenšiť veľkosť sleziny u pacientov s myelofibrózou a zmierniť príznaky ako je horúčka, nočné potenie, bolesti kostí a úbytok telesnej hmotnosti u pacientov s myelofibrózou. Ruxolitinib Zentiva môže pomôcť znížiť riziko závažných krvných a cievnych komplikácií.

Polycythaemia vera je porucha kostnej drene, pri ktorej dreň tvorí priveľa červených krviniek. V dôsledku zvýšenia množstva červených krviniek krv hustne. Ruxolitinib Zentiva prináša úľavu od prejavov, zmenšuje objem sleziny a znižuje množstvo červených krviniek tvoriacich sa u pacientov s polycythaemiou vera selektívnym blokovaním enzýmov, ktoré sa nazývajú Janusove kinázy (*Janus Associated Kinases* – JAK1 a JAK2), a tak potenciálne znižuje riziko závažných krvných alebo cievnych komplikácií.

Reakcia štepu proti hostiteľovi je komplikácia, ku ktorej dochádza po transplantácii, keď špecifické bunky (T bunky) v štepe darcu (napr. kostná dreň) nerozpoznajú hostiteľské bunky/orgány a napadnú ich. Selektívnym blokovaním enzýmov nazývaných Janusove kinázy (JAK1 a JAK2) Ruxolitinib Zentiva zmierňuje prejavy a príznaky akútnej a chronickej formy reakcie štepu proti hostiteľovi, čo vedie k zlepšeniu ochorenia a prežitiu transplantovaných buniek.

Ak máte akúkoľvek otázku o pôsobení Ruxolitinibu Zentiva alebo prečo bol tento liek predpísaný vám, opýtajte sa vášho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ruxolitinib Zentiva

Dôsledne dodržujte všetky pokyny vášho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov uvedených v tejto písomnej informácii.

Neužívajte Ruxolitinib Zentiva
- ak ste alergický na ruxolitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo dojčíte (pozri časť 2 „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia“).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Ruxolitinib Zentiva, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak:
- máte akúkoľvek infekciu. Pred začatím liečby s Ruxolitinibom Zentiva môže byť potrebné najprv liečiť vašu infekciu.
- ste už niekedy prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Váš lekár vám možno urobí testy na zistenie prítomnosti tuberkulózy alebo iných infekcií.
- ste niekedy mali hepatitídu B.
- máte ťažkosti s obličkami alebo máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou pretože váš lekár vám možno bude musieť predpísať inú dávku Ruxolitinibu Zentiva.
- ste niekedy mali rakovinu, obzvlášť rakovinu kože.
- máte alebo ste mali problémy so srdcom.
- máte 65 rokov a viac. Pacienti vo veku 65 rokov a starší môžu mať zvýšené riziko srdcových problémov, vrátane infarktu myokardu a niektorých typov rakoviny.
- ste fajčiar alebo ste fajčili v minulosti.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi počas liečby s Ruxolitinibom Zentiva ak:
- sa u vás objaví horúčka, zimnica alebo iné príznaky infekcie.
- sa u vás objaví chronický kašeľ s krvavo zafarbeným hlienom, horúčka, nočné potenie a úbytok telesnej hmotnosti (toto môžu byť prejavy tuberkulózy).
- sa u vás objaví ktorýkoľvek z uvedených príznakov, alebo ak u vás niekto z vášho okolia spozoruje tieto príznaky: zmätenosť alebo ťažkosti pri rozmýšľaní, strata rovnováhy alebo problémy s chôdzou, nešikovnosť, problémy pri hovorení, úbytok sily alebo slabosť na jednej strane vášho tela, rozmazané videnie alebo strata zraku. Toto môžu byť prejavy závažnej infekcie mozgu a váš lekár môže odporučiť ďalšie kontroly a sledovanie.
- sa u vás objavia bolestivé kožné vyrážky a pľuzgiere (toto sú prejavy pásového oparu).
- máte akékoľvek zmeny na koži. Môžu vyžadovať ďalšie pozorovanie, pretože boli hlásené určité typy kožných nádorov (nemelanómových).

- sa u vás vyskytne náhla dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudníku alebo bolesť v hornej časti chrbta, opuch nohy alebo ruky, bolesť alebo citlivosť nôh alebo začervenanie a zmena farby na nohe alebo ruke, keďže to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žilách.

Deti a dospievajúci
Tento liek nie je určený na používanie u detí alebo dospievajúcich vo veku do 18 rokov, ktorí majú ochorenie myelofibrózu alebo polycythaemiu vera, pretože sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

Na liečbu reakcie štepu proti hostiteľovi sa ruxolitinib môže použiť u pacientov vo veku 28 dní a starších. Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, majú používať inú liekovú formu vhodnú pre ich vek. K dispozícii môžu byť iné lieky obsahujúce ruxolitinib vo forme perorálneho roztoku.

Iné lieky a Ruxolitinib Zentiva

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Počas liečby s Ruxolitinibom Zentiva nikdy nezačnite užívať nový druh lieku bez toho, aby ste sa poradili s lekárom, ktorý vám Ruxolitinib Zentiva predpísal. Toto platí aj pre lieky na lekársky predpis, lieky, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, rastlinné lieky a lieky používané v alternatívnej medicíne.

Zvlášť dôležité je, aby ste spomenuli lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, pretože váš lekár možno bude musieť upraviť dávku Ruxolitinibu Zentiva:
- Niektoré lieky, ktoré sa používajú pri liečbe infekcií:
  - lieky na liečbu hubových infekcií (ako napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol a vorikonazol)
  - antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií (ako klaritromycín, telitromycín, ciprofloxacín alebo erytromycín)
  - lieky používané na liečbu vírusových infekcií, vrátane HIV infekcie/AIDS (ako napr. amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
  - lieky na liečbu hepatitídy C (boceprevir, telaprevir).
- Liek na liečbu depresie (nefazodón).
- Lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (hypertenzie) a pocitu tlaku, ťažoby alebo bolesti na hrudníku (chronickej srdcovej angíny) (mibefradil alebo diltiazem).
- Liek proti páleniu záhy (cimetidín).
- Liek určený na liečbu ochorenia srdca (avasimib).
- Lieky používané na zastavenie záchvatov alebo kŕčov (fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital a iné antiepileptiká).
- Lieky používané na liečbu tuberkulózy (TBC) (rifabutín alebo rifampicín).
- Liek rastlinného pôvodu používaný na liečbu depresie (Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)).

Ak si nie ste istý, či sa vás niečo z uvedeného týka, obráťte sa na svojho lekára.

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Tehotenstvo
- Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Neužívajte Ruxolitinib Zentiva počas tehotenstva (pozri časť 2 „Neužívajte Ruxolitinib Zentiva“).

Dojčenie
- Počas liečby s Ruxolitinibom Zentiva nedojčite (pozri časť 2 „Neužívajte Ruxolitinib Zentiva“). Poraďte sa so svojím lekárom.

Antikoncepcia
- Užívanie Ruxolitinibu Zentiva sa neodporúča ženám, ktoré môže otehotnieť a ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Poraďte sa s lekárom o vhodných opatreniach na zabránenie otehotneniu počas liečby s Ruxolitinibom Zentiva.
- Ak otehotniete počas užívania Ruxolitinibu Zentiva, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Ak cítite po užití Ruxolitinib Zentiva závrat, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Ruxolitinib Zentiva obsahuje laktózu a sodík

Ruxolitinib Zentiva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ruxolitinib Zentiva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Skôr ako začnete liečbu a počas liečby s Ruxolitinibom Zentiva vám váš lekár urobí krvné testy, aby zistil najvhodnejšiu dávku a aby vyhodnotil ako reagujete na liečbu a či má Ruxolitinib Zentiva nežiaduci účinok. Váš lekár možno bude musieť upraviť dávku alebo ukončiť liečbu. Váš lekár bude starostlivo sledovať, či máte prejavy alebo príznaky infekcie pred začatím a počas liečby Ruxolitinibom Zentiva.

Myelofibróza
- Dospelí: Odporúčaná začiatočná dávka je 5 až 20 mg dvakrát denne. Maximálna dávka je 25 mg dvakrát denne u dospelých.

Polycythaemia vera
- Dospelí: Odporúčaná začiatočná dávka je 10 mg dvakrát denne. Maximálna dávka je 25 mg dvakrát denne u dospelých.

Akútna a chronická reakcia štepu proti hostiteľovi
- Deti vo veku od 6 do menej ako 12 rokov: Odporúčaná začiatočná dávka je 5 mg dvakrát denne.
- Deti vo veku od 12 rokov a staršie a dospelí: Odporúčaná začiatočná dávka je 10 mg dvakrát denne.

Pre deti mladšie ako 6 rokov a pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním celej tablety, môžu byť dostupné iné lieky obsahujúce ruxolitinib vo forme perorálneho roztoku.

Užívajte Ruxolitinib Zentiva každý deň v rovnakom čase, buď s jedlom, alebo bez jedla.

Váš lekár vám vždy presne povie, koľko tabliet Ruxolitinibu Zentiva máte užívať.

Pokračujte v liečbe Ruxolitinibom Zentiva pokiaľ vám lekár nepovie, že máte liečbu ukončiť.

Ak užijete viac Ruxolitinib Zentiva, ako máte
Ak ste náhodne užili viac Ruxolitinibu Zentiva ako vám lekár predpísal, okamžite kontaktujte lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Ruxolitinib Zentiva
Ak vynecháte dávku Ruxolitinibu Zentiva, vezmite si najbližšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov Ruxolitinibu Zentiva je slabých alebo miernych a vo všeobecnosti vymiznú po niekoľkých dňoch až týždňoch liečby.

Myelofibróza a polycythaemia vera

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak sa u vás pred užitím ďalšej plánovanej dávky vyskytnú nasledujúce závažné vedľajšie účinky, bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- akékoľvek prejavy krvácania do žalúdka alebo čriev, ako napr. čierna alebo krvavá stolica alebo vracanie krvi
- nečakané podliatiny a/alebo krvácanie, nezvyčajná únava, lapanie po dychu pri cvičení alebo pri oddychu, nezvyčajne biela pokožka alebo časté infekcie – možné príznaky porúch krvi
- bolestivé vyrážky na koži s pľuzgiermi – možné príznaky pásového paru (*herpes zoster*)
- horúčka, zimnica alebo iné príznaky infekcie
- nízky počet červených krviniek (*anémia*), nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*) alebo nízky počet krvných doštičiek (*trombocytopénia*)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- akékoľvek prejavy krvácania do mozgu, ako napr. náhle zmeny vedomia, pretrvávajúca bolesť hlavy, necitlivosť, tŕpnutie, slabosť alebo paralýza (strata schopnosti pohybu)

Ďalšie vedľajšie účinky
Ďalšie možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- vysoká hladina cholesterolu alebo tukov v krvi (*hypertriglyceridémia*)
- abnormálne výsledky pečeňových testov
- závrat
- bolesť hlavy
- infekcie močových ciest
- nárast telesnej hmotnosti
- horúčka, kašeľ, ťažké alebo bolestivé dýchanie, sipot, bolesť na hrudi pri dýchaní – možné príznaky zápalu pľúc
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*), ktorý tiež môže byť príčinou závratov alebo bolesti hlavy
- zápcha
- vysoké hladiny lipázy v krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
- znížená hladina všetkých troch typov krvných buniek: červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (*pancytopénia*)
- plynatosť(*flatulencia*)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
- tuberkulóza
- opakovaný výskyt infekcie hepatitídy B (ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože a očí, tmavohnedý moč, pravostrannú bolesť žalúdka, horúčku a pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť)

Reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD)

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak sa u vás pred užitím ďalšej plánovanej dávky vyskytnú nasledujúce závažné vedľajšie účinky, bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- príznaky infekcie s horúčkou spojené s:
  - bolesťou svalov, začervenaním kože a/alebo ťažkosťami s dýchaním *(cytomegalovírusová infekcia*)
  - bolesťou pri močení (infekcie močových ciest)
  - rýchlym pulzom, zmätenosťou a zrýchleným dýchaním (sepsa, čo je stav spojený s infekciou a rozsiahlym zápalom)
- časté infekcie, horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach
- spontánne krvácanie alebo tvorba modrín – možné príznaky trombocytopénie, ktorá je spôsobená nízkym počtom krvných doštičiek

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- bolesť hlavy
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*)
- abnormálne výsledky krvného testu, vrátane:
  - vysokej hladiny lipázy a/alebo amylázy
  - vysokej hladiny cholesterolu
  - poruchy funkcie pečene
  - zvýšenej hladiny svalového enzýmu v krvi (zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi)
  - zvýšenej hladiny kreatinínu, enzýmu, ktorý môže naznačovať, že vaše obličky nefungujú správne
  - nízkeho počtu všetkých troch typov krvných buniek: červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek *(pancytopénia)*)
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- vyčerpanosť, únava, bledá koža – možné príznaky anémie, ktorá je spôsobená nízkym počtom červených krviniek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
- horúčka, bolesť svalov, bolesť alebo ťažkosti s močením, rozmazané videnie, kašeľ, prechladnutie alebo ťažkosti s dýchaním – možné príznaky infekcie BK vírusom
- nárast telesnej hmotnosti
- zápcha

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ruxolitinib Zentiva

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo blistri po „EXP“.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ruxolitinib Zentiva obsahuje
Liečivo je ruxolitinib.
- Každá tableta Ruxolitinibu Zentiva 5 mg obsahuje 5 mg ruxolitinibu.
- Každá tableta Ruxolitinibu Zentiva 10 mg obsahuje 10 mg ruxolitinibu.
- Každá tableta Ruxolitinibu Zentiva 15 mg obsahuje 15 mg ruxolitinibu.
- Každá tableta Ruxolitinibu Zentiva 20 mg obsahuje 20 mg ruxolitinibu.

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, povidón K-30, sodná soľ karboxymetylškrobu, hydroxypropylcelulóza, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý.

Ako vyzerá Ruxolitinib Zentiva a obsah balenia
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tablety sú biele až takmer biele okrúhle tablety s vyrazeným označením „5“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom približne 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tablety sú biele až takmer biele okrúhle tablety s vyrazeným označením „10“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom približne 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tablety sú biele až takmer biele podlhovasté tablety s vyrazeným označením „15“ na jednej strane a hladké na druhej strane, so šírkou približne 7 mm a dĺžkou približne 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tablety sú biele až takmer biele podlhovasté tablety s vyrazeným označením „20“ na jednej strane a hladké na druhej strane, so šírkou približne 7,4 mm a dĺžkou približne 16,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva tablety sú dodávané v PVC/PCTFE/PVC-hliníkových blistroch alebo perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.
- Balenia obsahujúce 14, 20, 56 alebo 196 tabliet alebo multibalenia obsahujúce 3 škatule, každá obsahujúca 56 tabliet v blistroch.
- Balenia obsahujúce 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 alebo 196 × 1 tabliet alebo multibalenia obsahujúce 168 × 1 (3 balenia po 56 × 1) tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu/