PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
Ena tableta vsebuje 5 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 67,87 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
Ena tableta vsebuje 10 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 135,74 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
Ena tableta vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 203,62 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
Ena tableta vsebuje 20 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 271,49 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
Bele do umazano bele, okrogle tablete, z vtisnjeno oznako “5” na eni strani in brez oznake na drugi, premera približno 7,5 mm.

Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
Bele do umazano bele, okrogle tablete, z vtisnjeno oznako “10” na eni strani in brez oznake na drugi, premera približno 9,3 mm.

Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
Bele do umazano bele, podolgovate tablete, z vtisnjeno oznako “15” na eni strani in brez oznake na drugi, širine približno 7 mm in dolžine približno 15,2 mm.

Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
Bele do umazano bele, podolgovate tablete, z vtisnjeno oznako “20” na eni strani in brez oznake na drugi, širine približno 7,4 mm in dolžine približno 16,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mielofibroza
Zdravilo Ruksolitinib Zentiva je indicirano za zdravljenje povečanja vranice ali izraženih simptomov bolezni pri odraslih bolnikih s primarno mielofibrozo (imenovano tudi kronična idiopatska mielofibroza), mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji.

Prava policitemija
Zdravilo Ruksolitinib Zentiva je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s pravo policitemijo, pri katerih ne pride do ustreznega odziva na zdravljenje s hidroksiureo ali je ne prenašajo.

Bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – graft versus host disease)

Akutna bolezen presadka proti gostitelju
Zdravilo Ruksolitinib Zentiva je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, ki so stari 28 dni ali več, imajo akutno bolezen presadka proti gostitelju in pri njih ne pride do zadostnega odziva na zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi sistemskimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Kronična bolezen presadka proti gostitelju
Zdravilo Ruksolitinib Zentiva je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, ki so stari 6 mesecev ali več, imajo kronično bolezen presadka proti gostitelju in pri njih ne pride do zadostnega odziva na zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi sistemskimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ruksolitinib Zentiva sme uvesti samo zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva je treba določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko, je treba določati vsake 2 do 4 tedne, dokler ne pride do stabilizacije odmerka zdravila Ruksolitinib Zentiva, in nato ponovno, kadar je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Začetni odmerek
Mielofibroza
Priporočeni začetni odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva pri mielofibrozi temelji na številu trombocitov (glejte preglednico 1):

Preglednica 1 Začetni odmerki pri mielofibrozi

Število trombocitov	**Začetni odmerek**
več kot 200 × 10^9/l	20 mg dvakrat na dan
100 do 200 × 10^9/l	15 mg dvakrat na dan
75 do manj kot 100 × 10^9/l	10 mg dvakrat na dan
50 do manj kot 75 × 10^9/l	5 mg dvakrat na dan

Prava policitemija
Priporočeni začetni odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva pri pravi policitemiji je 10 mg dvakrat na dan.

Bolezen presadka proti gostitelju
Priporočeni začetni odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva pri akutni oziroma kronični bolezni presadka proti gostitelju je odvisen od starosti bolnika (glejte preglednici 2 in 3):

Preglednica 2 Začetni odmerki pri akutni bolezni presadka proti gostitelju

Starostna skupina	**Začetni odmerek**
12 let ali več	10 mg dvakrat na dan
od 6 let do manj kot 12 let	5 mg dvakrat na dan
od 28 dni do manj kot 6 let	8 mg/m^2 dvakrat na dan

Preglednica 3 Začetni odmerki pri kronični bolezni presadka proti gostitelju

Starostna skupina	**Začetni odmerek**
12 let ali več	10 mg dvakrat na dan
od 6 let do manj kot 12 let	5 mg dvakrat na dan
od 6 mesecev do manj kot 6 let	8 mg/m^2 dvakrat na dan

Navedene začetne odmerke pri bolezni presadka proti gostitelju je mogoče odmerjati pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo cele tablete.

Tablete Ruksolitinib Zentiva niso primerne za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, in otroke, mlajše od 6 let. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, so na voljo druge farmacevtske oblike pod drugačnimi imeni. Za navodila o začetnem odmerku glejte informacije o zdravilu za zadevno farmacevtsko obliko.

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva lahko bolniki prejemajo poleg zdravljenja s kortikosteroidi in/ali zaviralci kalcinevrina.

Spreminjanje odmerka
Odmerke je mogoče titrirati glede na njihovo učinkovitost in varnost.

Mielofibroza in prava policitemija
Če se odmerjanje ne zdi dovolj učinkovito, število krvnih celic pa je ustrezno, je mogoče odmerek zvišati za največ 5 mg dvakrat na dan do najvišjega odmerka 25 mg dvakrat na dan.

V prvih štirih tednih zdravljenja se začetnega odmerka ne sme zviševati, kasneje pa je odmerke mogoče zviševati v presledkih najmanj 2 tednov.

Pri številu trombocitov pod 50 × 10^9/l oziroma absolutnem številu nevtrofilcev pod 0,5 × 10^9/l je treba zdravljenje prekiniti. Pri pravi policitemiji je treba zdravljenje prekiniti tudi v primeru, ko je vrednost hemoglobina pod 8 g/dl. Ko se število krvnih celic zviša nad navedeni vrednosti, je mogoče ponovno začeti z odmerjanjem 5 mg dvakrat na dan in odmerek postopno zviševati na podlagi skrbnega spremljanja celotne krvne slike, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Če se število trombocitov zniža v času zdravljenja, kot je prikazano v preglednici 4, je treba razmisliti o znižanju odmerka, da ne bi bilo treba zaradi trombocitopenije povsem prekiniti odmerjanja.

Preglednica 4 Priporočeno odmerjanje v primeru trombocitopenije pri bolnikih z mielofibrozo

	Odmerek v času znižanja števila trombocitov				
	25 mg dvakrat na dan	20 mg dvakrat na dan	15 mg dvakrat na dan	10 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan
Število trombocitov	**Novi odmerek**				
100 do manj kot 125×10^9/l	20 mg dvakrat na dan	15 mg dvakrat na dan	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka
75 do manj kot 100×10^9/l	10 mg dvakrat na dan	10 mg dvakrat na dan	10 mg dvakrat na dan	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka
50 do manj kot 75×10^9/l	5 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan	5 mg dvakrat na dan	brez spremembe odmerka
manj kot 50×10^9/l	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja	prekinitev odmerjanja

Pri pravi policitemiji je treba o znižanju odmerka razmisliti tudi v primeru, da je vrednost hemoglobina pod 12 g/dl, če pa se vrednost hemoglobina zniža pod 10 g/dl, je znižanje odmerka priporočeno.

Bolezen presadka proti gostitelju
Znižanje odmerka in začasna prekinitev zdravljenja sta lahko potrebna pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju v primeru trombocitopenije, nevtropenije ali zvišane vrednosti celokupnega bilirubina po tem, ko prejmejo standardno podporno zdravljenje, ki vključuje rastne dejavnike, protimikrobna zdravila in transfuzije. Priporočeno je znižanje odmerka za eno odmerno raven (z 10 mg dvakrat na dan na 5 mg dvakrat na dan ali s 5 mg dvakrat na dan na 5 mg enkrat na dan). Pri bolnikih, ki ne prenašajo zdravila Ruksolitinib Zentiva v odmerku 5 mg enkrat na dan, je treba zdravljenje prekiniti. Podrobna priporočila za odmerjanje so podana v preglednici 5.

Preglednica 5 Priporočeno odmerjanje v primeru trombocitopenije, nevtropenije ali zvišane vrednosti celokupnega bilirubina v času zdravljenja z ruksolitinibom pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju

Laboratorijski parameter	**Priporočeno odmerjanje**
število trombocitov $<20 \times 10^9$/l	Znižajte odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva za eno odmerno raven. Če se število trombocitov zviša na $\geq 20 \times 10^9$/l v sedmih dneh, lahko odmerek spet zvišate na začetno odmerno raven, v nasprotnem primeru pa nadaljujte z znižanim odmerkom.
število trombocitov $<15 \times 10^9$/l	Prekinite odmerjanje zdravila Ruksolitinib Zentiva do zvišanja števila trombocitov na $\geq 20 \times 10^9$/l, nato ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji.
absolutno število nevtrofilcev (AŠN) $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l do $<0{,}75 \times 10^9$/l	Znižajte odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva za eno odmerno raven. Če se AŠN zviša na $>1 \times 10^9$/l, lahko odmerek zvišate na začetno odmerno raven.
absolutno število nevtrofilcev $<0{,}5 \times 10^9$/l	Prekinite odmerjanje zdravila Ruksolitinib Zentiva do zvišanja AŠN na $>0{,}5 \times 10^9$/l, nato ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji. Če se AŠN zviša na $>1 \times 10^9$/l, lahko odmerek zvišate na začetno odmerno raven.

Laboratorijski parameter	Priporočeno odmerjanje
zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, ki ga ne povzroča bolezen presadka proti gostitelju (brez prizadetosti jeter zaradi bolezni presadka proti gostitelju)	>3,0-kratnik do 5,0-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN): nadaljujte z odmerkom zdravila Ruksolitinib Zentiva, ki je za eno odmerno raven nižji, dokler ne pride do znižanja na ≤3,0-kratnik ZMN.
	>5,0-kratnik do 10,0-kratnik ZMN: prekinite odmerjanje zdravila Ruksolitinib Zentiva za največ 14 dni, dokler ne pride do znižanja vrednosti celokupnega bilirubina na ≤3,0-kratnik ZMN. Če se vrednost celokupnega bilirubina zniža na ≤3,0-kratnik ZMN, lahko nadaljujete s predhodnim odmerkom. Če se vrednost po 14 dneh ne zniža na ≤3,0-kratnik ZMN, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji.
	>10,0-kratnik ZMN: prekinite odmerjanje zdravila Ruksolitinib Zentiva, dokler ne pride do znižanja vrednosti celokupnega bilirubina na ≤3,0-kratnik ZMN, nato ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji.
zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina zaradi bolezni presadka proti gostitelju (s prizadetostjo jeter zaradi bolezni presadka proti gostitelju)	>3,0-kratnik ZMN: nadaljujte z odmerkom zdravila Ruksolitinib Zentiva, ki je za eno odmerno raven nižji, dokler ne pride do znižanja vrednosti celokupnega bilirubina na ≤3,0-kratnik ZMN.

Prilagajanje odmerkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ali dvojnih zaviralcev CYP2C9 in CYP3A4
Pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 ali z dvojnimi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4 (na primer s flukonazolom), je treba posamezen odmerek ruksolitiniba znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Sočasni uporabi ruksolitiniba in odmerkov flukonazola, ki presegajo 200 mg na dan, se je treba izogibati.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic
Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic posebno prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pri bolnikih z mielofibrozo, pravo policitemijo ali boleznijo presadka proti gostitelju in sočasno hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min) je treba priporočeni začetni odmerek, prilagojen številu trombocitov, znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan. Bolnike je treba v času zdravljenja z ruksolitinibom skrbno spremljati glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Na voljo je le malo podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče določiti najboljše možnosti odmerjanja za bolnike s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo. Farmakokinetične/farmakodinamične simulacije na osnovi razpoložljivih podatkov za to populacijo kažejo, da bi bil pri bolnikih z mielofibrozo in končno ledvično odpovedjo na hemodializnem zdravljenju ustrezen enkraten začetni odmerek 15 do 20 mg ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom, kar bolnik prejme po dializi, in sicer samo na dan dialize. Enkraten odmerek 15 mg je priporočen za bolnike z mielofibrozo, ki imajo število trombocitov med 100 in 200 × 10^9/l. Enkraten odmerek 20 mg ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom je priporočeno odmerjanje za bolnike z mielofibrozo in številom trombocitov >200 × 10^9/l. Naslednje odmerke (en sam odmerek ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom) naj bolnik prejme samo na dan hemodialize po vsakem postopku dialize.

Priporočeni začetni odmerek za bolnike s pravo policitemijo in končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo, je enkraten odmerek 10 mg ali dva odmerka po 5 mg z 12-urnim presledkom, kar bolnik prejme po dializi, in sicer samo na dan hemodialize. Ta priporočila so podana na podlagi

simulacij. Pri kakršni koli spremembi odmerka pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je treba skrbno spremljati varnost in učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku. O odmerjanju pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo ali s kontinuirano venovensko hemofiltracijo, ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike z boleznijo presadka proti gostitelju in končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih podatkov.

Okvara jeter
Pri bolnikih z mielofibrozo in okvaro jeter je treba priporočeni začetni odmerek, prilagojen številu trombocitov, znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan. Nadaljnje odmerke je treba prilagajati na podlagi skrbnega spremljanja varnosti in učinkovitosti. Pri bolnikih s pravo policitemijo je priporočeni začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan. Da bi zmanjšali tveganje za citopenijo, je mogoče odmerke ruksolitiniba titrirati (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter, ki ni povezana z boleznijo presadka proti gostitelju, je treba začetni odmerek ruksolitiniba znižati za 50 % (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s prizadetostjo jeter zaradi bolezni presadka proti gostitelju in zvišano vrednostjo celokupnega bilirubina na >3-kratnik ZMN je treba pogosteje spremljati krvno sliko glede toksičnega delovanja, priporočeno pa je tudi znižanje odmerka za eno odmerno raven.

Starejši bolniki (≥65 let)
Pri starejših bolnikih ni potrebno dodatno prilagajanje odmerjanja.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost ruksolitiniba pri otrocih in mladostnikih z mielofibrozo ali pravo policitemijo, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Prekinitev zdravljenja
Z zdravljenjem bolnikov z mielofibrozo ali pravo policitemijo je mogoče nadaljevati, dokler ocenjeno razmerje med koristmi in tveganji ostaja pozitivno. Vendar če po 6 mesecih ne pride do zmanjšanja velikosti vranice ali do izboljšanja simptomov od začetka zdravljenja, je treba z zdravljenjem prekiniti.

Za bolnike, pri katerih je prišlo do določenega kliničnega izboljšanja, je priporočljiva prekinitev zdravljenja z ruksolitinibom, če pri njih dolžina vranice ostane povečana za 40 % od izhodiščne vrednosti (kar približno ustreza 25 % povečanju volumna vranice), pri simptomih bolezni pa ni več opaznega izboljšanja.

Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju je mogoče razmisliti o postopnem zniževanju odmerka zdravila Ruksolitinib Zentiva pri bolnikih z odzivom, in sicer po tem, ko prekinejo zdravljenje s kortikosteroidi. Priporočeno je 50-odstotno znižanje odmerka zdravila Ruksolitinib Zentiva vsaka dva meseca. Če se v času zniževanja odmerjanja zdravila Ruksolitinib Zentiva ali po njem ponovno pojavijo znaki ali simptomi bolezni presadka proti gostitelju, je treba razmisliti o ponovnem zviševanju odmerka.

Način uporabe
Zdravilo Ruksolitinib Zentiva je treba jemati peroralno, s hrano ali brez nje.

Če bolnik izpusti odmerek, kasneje ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak mora vzeti le naslednji predpisani odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Zdravljenje z ruksolitinibom lahko povzroči hematološke neželene učinke, med drugim trombocitopenijo, anemijo in nevtropenijo. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva je treba določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Pri bolnikih z mielofibrozo je treba pri številu trombocitov pod 50×10^9/l oziroma absolutnem številu nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9$/l zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Opažali so, da so bili bolniki z mielofibrozo, ki so imeli na začetku zdravljenja nizko število trombocitov ($<200 \times 10^9$/l), bolj nagnjeni k razvoju trombocitopenije med zdravljenjem.

Trombocitopenija je večinoma reverzibilna in jo je običajno mogoče odpraviti z znižanjem odmerka ali z začasno prekinitvijo jemanja ruksolitiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Če pa je klinično indicirano, so lahko potrebne tudi transfuzije trombocitov.

Bolniki, pri katerih pride do anemije, lahko potrebujejo transfuzije krvi. Poleg tega je pri njih mogoče treba razmisliti tudi o spremembi odmerka ali prekinitvi odmerjanja zdravila.

Pri bolnikih, ki imajo na začetku zdravljenja koncentracijo hemoglobina manj kot 10,0 g/dl, je tveganje, da se jim bo med zdravljenjem koncentracija hemoglobina znižala pod 8,0 g/dl, večje kot pri bolnikih z višjo izhodiščno koncentracijo hemoglobina (79,3 % v primerjavi s 30,1 %). Pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo hemoglobina pod 10,0 g/dl je priporočeno bolj pogosto spremljanje hematoloških parametrov in kliničnih znakov ter simptomov neželenih učinkov ruksolitiniba.

Nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev <500) je bila večinoma reverzibilna in jo je bilo mogoče odpraviti z začasno prekinitvijo jemanja ruksolitiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Celotno krvno sliko je treba spremljati glede na klinične indikacije in v skladu s tem prilagajati odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, je prihajalo do resnih bakterijskih, mikobakterijskih, glivičnih, virusnih in drugih oportunističnih okužb. Pri bolnikih je treba oceniti tveganje za razvoj resnih okužb. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Ruksolitinib Zentiva, morajo zdravniki skrbno opazovati glede pojavljanja znakov in simptomov okužb in v takem primeru takoj uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravila Ruksolitinib Zentiva se ne sme uvesti, dokler aktivne resne okužbe niso odpravljene.

Pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, so poročali o tuberkulozi. Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih v skladu z lokalnimi priporočili preveriti prisotnost aktivne in neaktivne (latentne) tuberkuloze. To lahko vključuje zdravstveno anamnezo, poizvedbo po morebitnih predhodnih stikih z bolniki s tuberkulozo in/ali ustrezne preiskave, kot so rentgensko slikanje pljuč, tuberkulinski test in/ali test sproščanja interferona gama, če je potrebno. Zdravniki morajo biti pozorni na možnost lažno negativnih rezultatov pri tuberkulinskem kožnem testu, zlasti pri bolnikih, ki so zelo bolni ali imajo zavrt imunski sistem.

Pri bolnikih s kronično okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), ki so jemali ruksolitinib, so poročali o povečanju virusnega bremena (titra HBV-DNA) skupaj z zvišanjem vrednosti alanin-aminotransferaze in aspartat-aminotransferaze ali brez navedenega zvišanja. Pred uvedbo zdravila Ruksolitinib Zentiva je pri bolnikih priporočeno testiranje na prisotnost virusa hepatitisa B. Bolnike s kronično okužbo z virusom hepatitisa B je treba zdraviti in spremljati v skladu s kliničnimi smernicami.

Herpes zoster

Zdravniki morajo bolnike poučiti o zgodnjih znakih in simptomih herpesa zostra in jim svetovati, da čimprej poiščejo ustrezno pomoč in začnejo z zdravljenjem.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Pri uporabi ruksolitiniba so poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML – Progressive Multifocal Leukoencephalopathy). Zdravniki naj bodo še posebej pozorni na simptome, ki kažejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo (na primer na kognitivne, nevrološke ali psihiatrične simptome oziroma znake). Bolnike je treba spremljati glede pojava novih tovrstnih simptomov ali znakov oziroma njihovega poslabšanja. Če se takšni simptomi ali znaki pojavijo, je treba bolnika napotiti k nevrologu in razmisliti o ustreznih diagnostičnih preiskavah za ugotavljanje PML. V primeru suma na PML je treba odmerjanje zdravila začasno prekiniti, dokler diagnoza PML ni izključena.

Zvišane oziroma patološke vrednosti lipidov

Zdravljenje z ruksolitinibom povezujejo z zvišanjem vrednosti lipidnih parametrov, med drugim vrednosti celokupnega holesterola, lipoproteinov velike gostote (HDL – High-Density Lipoprotein), lipoproteinov majhne gostote (LDL – Low-Density Lipoprotein) in trigliceridov. Priporočena sta spremljanje vrednosti lipidov in zdravljenje dislipidemije v skladu s kliničnimi smernicami.

Pomembni neželeni srčnožilni dogodki (MACE – major adverse cardiovascular events)

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drugega zaviralca JAK) pri bolnikih, ki so bili stari 50 let ali več in so imeli revmatoidni artritis ter prisoten najmanj en dodaten srčnožilni dejavnik tveganja, so dogodke MACE, ki so opredeljeni kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt, ki ga bolnik preživi, ali možganska kap, ki jo bolnik preživi, opažali z večjo pogostnostjo pri uporabi tofacitiniba kot pri uporabi zaviralcev tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF).

Pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, so poročali o dogodkih MACE. Pred uvedbo ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva je treba oceniti koristi in tveganja za posameznega bolnika, zlasti pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, pri bolnikih, ki so sedanji ali nekdanji dolgotrajni kadilci, in pri bolnikih z anamnezo aterosklerotične srčnožilne bolezni ali drugih srčnožilnih dejavnikov tveganja.

Tromboza

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drugega zaviralca JAK) pri bolnikih, ki so bili stari 50 let ali več in so imeli revmatoidni artritis ter prisoten najmanj en dodaten srčnožilni dejavnik tveganja, so venske trombembolične dogodke, ki so vključevali globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, opažali v odvisnosti od odmerka in z večjo pogostnostjo pri uporabi tofacitiniba kot pri uporabi zaviralcev TNF.

Pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, so poročali o dogodkih globoke venske tromboze in pljučne embolije. Pri bolnikih z mielofibrozo in pravo policitemijo, ki so v kliničnih študijah prejemali ruksolitinib, je bila pogostnost trombemboličnih dogodkov pri bolnikih zdravljenih z ruksolitinibom podobna kot pri bolnikih v kontrolni skupini.

Pred uvedbo ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva je treba oceniti koristi in tveganja za posameznega bolnika, zlasti pri bolnikih s prisotnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja (glejte tudi poglavje 4.4 “Pomembni neželeni srčnožilni dogodki (MACE – major adverse cardiovascular events)”).

Bolnike s simptomi tromboze je treba nemudoma pregledati in ustrezno zdraviti.

Drugi primarni raki

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drugega zaviralca JAK) pri bolnikih, ki so bili stari 50 let ali več in so imeli revmatoidni artritis ter prisoten najmanj en dodaten srčnožilni dejavnik tveganja, so maligne bolezni, zlasti raka pljuč, limfom in nemelanomskega kožnega raka opažali z večjo pogostnostjo pri uporabi tofacitiniba kot pri uporabi zaviralcev TNF.

Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce JAK, vključno z ruksolitinibom, so poročali o limfomu in drugih malignih boleznih.

Pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, so poročali o nemelanomskem kožnem raku, vključno z bazalnoceličnim in ploščatoceličnim karcinomom in karcinomom Merklovih celic. Večina bolnikov z mielofibrozo in pravo policitemijo je imela v anamnezi dolgotrajno zdravljenje s hidroksisečnino in predhoden nemelanomski kožni rak ali premaligne kožne spremembe. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za kožnega raka je priporočeno občasno pregledovanje kože.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic
Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba znižati začetni odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva. Pri tistih bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializnem zdravljenju, ki imajo mielofibrozo, naj začetni odmerek temelji na številu trombocitov, medtem ko je pri bolnikih, ki imajo pravo policitemijo, priporočen začetni odmerek enkratni odmerek 10 mg (glejte poglavje 4.2). Naslednje odmerke (enkratne odmerke po 20 mg ali dva odmerka po 10 mg z 12-urnim presledkom pri bolnikih z mielofibrozo oziroma enkratne odmerke po 10 mg ali dva odmerka po 5 mg z 12-urnim presledkom pri bolnikih s pravo policitemijo) naj bolnik prejme samo na dan hemodialize po vsakem končanem postopku dialize. Za nadaljnje spreminjanje odmerkov je treba bolnika skrbno spremljati glede varnosti in učinkovitosti. Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju in hudo okvaro ledvic je treba znižati začetni odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva za približno 50 % (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z okvaro jeter, ki imajo mielofibrozo ali pravo policitemijo, je treba začetni odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva znižati za približno 50 %. Nadaljnje spreminjanje odmerka mora temeljiti na varnosti in učinkovitosti zdravila. Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju, ki imajo okvaro jeter brez povezave z boleznijo presadka proti gostitelju, je treba začetni odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva znižati za približno 50 % (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih odkrijejo okvaro jeter v času zdravljenja z ruksolitinibom, je treba spremljati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko, najmanj na en do dva tedna v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja z ruksolitinibom, kasneje, ko se jetrna funkcija in število krvnih celic stabilizirata, pa kot je klinično indicirano.

Interakcije

Če je treba zdravilo Ruksolitinib Zentiva uporabljati sočasno z močnimi zaviralci CYP3A4 ali z dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (na primer s flukonazolom), je treba posamezen odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

V obdobju zdravljenja z močni zaviralci CYP3A4 ali z dvojnimi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4 je priporočeno pogostejše (na primer dvakrat tedensko) spremljanje hematoloških parametrov in kliničnih znakov ter simptomov morebitnih neželenih učinkov ruksolitiniba.

Sočasne uporabe ruksolitiniba in citoreduktivnih zdravil so bile povezane z obvladljivimi citopenijami (glejte poglavje 4.2 za prilagajanje odmerka med citopenijami).

Odtegnitvene reakcije

Po začasni ali dokončni prekinitvi jemanja zdravila Ruksolitinib Zentiva se simptomi mielofibroze lahko ponovijo v roku približno enega tedna. V nekaterih primerih je pri bolnikih po prekinitvi jemanja ruksolitiniba prišlo do hudih neželenih dogodkov, zlasti ob sočasni prisotnosti akutne bolezni, vendar niso ugotovili, ali je prekinitev jemanja ruksolitiniba prispevala k razvoju omenjenih dogodkov. Če nenadna prekinitev jemanja ruksolitiniba ni nujno potrebna, velja poskusiti s postopnim zniževanjem odmerka zdravila Ruksolitinib Zentiva, čeprav prednost postopnega ukinjanja zdravila ni dokazana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Ruksolitinib se iz telesa izloča po presnovni poti, ki jo katalizirata CYP3A4 in CYP2C9. Zdravila, ki zavirajo delovanje teh encimov, lahko torej povzročijo povečano izpostavljenost ruksolitinibu.

Interakcije, zaradi katerih je treba znižati odmerke ruksolitiniba

Zaviralci CYP3A4
Močni zaviralci CYP3A4 (kot so med drugim boceprevir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol)
Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba (v enkratnem odmerku 10 mg) z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom C_{max} ruksolitiniba za 33 % višja, njegova AUC pa za 91 % večja kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba. Razpolovni čas se je pri sočasnem odmerjanju ketokonazola podaljšal s 3,7 na 6,0 ur.

Pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 je treba posamezen odmerek ruksolitiniba znižati za približno 50 % in ga odmerjati dvakrat na dan.

Bolnike je treba skrbno spremljati (na primer dvakrat tedensko) glede citopenije in odmerke titrirati glede na varnost in učinkovitost (glejte poglavje 4.2).

Dvojni zaviralci CYP2C9 in CYP3A4
Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba (enkratnega odmerka 10 mg) skupaj z dvojnim zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4, flukonazolom, C_{max} ruksolitiniba za 47 % višja, AUC ruksolitiniba pa za 232 % večja kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba.

Pri uporabi zdravil, ki so dvojni zaviralci CYP2C9 in CYP3A4 (na primer flukonazola), je treba razmisliti o znižanju odmerjanja za 50 %. Sočasni uporabi ruksolitiniba in odmerkov flukonazola, ki presegajo 200 mg na dan, se je treba izogibati.

Induktorji encimov

Induktorji CYP3A4 (kot so med drugim avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), šentjanževka (Hypericum perforatum))
Bolnike je treba skrbno spremljati in odmerke titrirati glede na varnost in učinkovitost (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravih osebah, ki so prejele ruksolitinib (v enkratnem odmerku 50 mg) po odmerjanju močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (v dnevnem odmerku 600 mg 10 dni), je bila AUC ruksolitiniba za 70 % manjša kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba. Izpostavljenost aktivnim presnovkom ruksolitiniba se ni spremenila. V celoti je bila farmakodinamična aktivnost ruksolitiniba podobna, kar kaže, da je indukcija CYP3A4 le malo vplivala na farmakodinamiko. Po drugi strani pa je za to lahko odgovoren tudi visok odmerek ruksolitiniba, ki je omogočil farmakodinamično učinkovitost blizu maksimalne (E_{max}). Povsem možno je, da bi posamezni bolniki ob uvedbi močnega induktorja encimov potrebovali višji odmerek ruksolitiniba.

Druge interakcije, ki vplivajo na ruksolitinib in jih je treba upoštevati

Šibki ali zmerni zaviralci CYP3A4 (kot so med drugim ciprofloksacin, eritromicin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)
Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju ruksolitiniba (v enkratnem odmerku 10 mg) z eritromicinom 500 mg dvakrat na dan štiri dni C_{max} ruksolitiniba za 8 % višja, njegova AUC pa za 27 % večja kot pri odmerjanju samo ruksolitiniba.

Pri sočasni uporabi ruksolitiniba s šibkimi oziroma zmernimi zaviralci CYP3A4 (na primer z eritromicinom) ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Kljub temu je treba pri uvajanju zdravila z zmernim zaviralcem CYP3A4 bolnike skrbno spremljati glede citopenije.

Vpliv ruksolitiniba na druga zdravila

Učinkovine, ki jih prenaša P-glikoprotein ali drugi prenašalci
Ruksolitinib lahko zavira P-glikoprotein in protein rezistence pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein) v črevesju. To lahko poveča sistemsko izpostavljenost substratom teh prenašalcev, na primer dabigatran eteksilatu, ciklosporinu, rosuvastatinu in potencialno tudi digoksinu. Svetuje se terapevtsko ali klinično spremljanje uporabe tovrstne učinkovine.

Morda je potencialno zaviranje P-glikoproteina oziroma BRCP v črevesju mogoče zmanjšati s čim daljšim intervalom med odmerjanjem enih in drugih učinkovin.

V študiji na zdravih osebah ruksolitinib ni zaviral presnove midazolama, peroralnega substrata za CYP3A4. Pri sočasni uporabi z ruksolitinibom se tako ne pričakuje povečane izpostavljenosti substratom za CYP3A4. Druga študija na zdravih osebah je pokazala, da ruksolitinib ne vpliva na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva, ki vsebuje etinilestradiol in levonorgestrel. Ne pričakuje se torej, da bi sočasno jemanje ruksolitiniba ogrozilo učinkovitost kontracepcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ruksolitiniba pri nosečnicah ni.

Rezultati študij na živalih kažejo, da ruksolitinib deluje toksično na zarodek in plod. Pri podganah in kuncih niso opažali teratogenega delovanja, vendar so bile meje izpostavljenosti zdravilu nizke v primerjavi z najvišjim kliničnim odmerkom, zato ti rezultati nimajo večjega pomena za uporabo pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Iz previdnosti je uporaba ruksolitiniba med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če ženska zanosi v času zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva, je treba pri vsaki posamezni bolnici oceniti razmerje med koristmi in tveganji in jo natančno poučiti o možnih tveganjih za plod (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravila Ruksolitinib Zentiva se v obdobju dojenja ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3), zato je treba ob začetku zdravljenja z dojenjem prenehati. Ni znano, ali se ruksolitinib in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki iz študij na živalih kažejo, da se ruksolitinib in njegovi presnovki izločajo v mleku samic (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

O vplivu ruksolitiniba na plodnost pri človeku ni nobenih podatkov. V študijah na živalih niso opažali nobenega vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ruksolitinib nima oziroma ima zanemarljiv sedativen učinek. Kljub temu naj bolniki, ki po jemanju zdravila Ruksolitinib Zentiva opažajo omotičnost, ne upravljajo motornih vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Mielofibroza
Neželena učinka zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila trombocitopenija in anemija.

Hematološki neželeni učinki zdravila (katere koli stopnje po dokumentu Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) so vključevali anemijo (83,8 %), trombocitopenijo (80,5 %) in nevtropenijo (20,8 %).

Anemija, trombocitopenija in nevtropenija so odvisne od velikosti odmerka.

Trije najpogostejši nehematološki neželeni učinki zdravila pa so bili pojavljanje podplutb (33,3 %), druge krvavitve (vključno z epistakso, s krvavitvijo po posegu in s hematurijo) (24,3 %) in omotičnost (21,9 %).

Tri najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke, so bile zvišana vrednost alanin-aminotransferaze (40,7 %), zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze (31,5 %) in hipertrigliceridemija (25,2 %). V kliničnih študijah faze 3 pri bolnikih z mielofibrozo niso opažali niti hipertrigliceridemije ali zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze stopnje 3 ali 4 po CTCAE niti zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze ali hiperholesterolemije stopnje 4 po CTCAE.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 30,0 % bolnikov.

Prava policitemija
Neželena učinka zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila anemija in zvišana vrednost alanin-aminotransferaze.

Med hematološkim neželenimi učinki (katere koli stopnje po CTCAE) so bile anemija (61,8 %), trombocitopenija (25,0 %) in nevtropenija (5,3 %). O anemiji stopnje 3 ali 4 po CTCAE so poročali pri 2,9 % bolnikov, o trombocitopeniji stopnje 3 ali 4 po CTCAE pa pri 2,6 % bolnikov.

Trije najpogostejši nehematološki neželeni učinki so bili povečanje telesne mase (20,3 %), omotičnost (19,4 %) in glavobol (17,9 %).

Tri najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti (katere koli stopnje po CTCAE), ki so jih opredelili kot neželene učinke, so bile zvišana vrednost alanin-aminotransferaze (45,3 %), zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze (42,6 %) in hiperholesterolemija (34,7 %). Pri tem niso opažali nobenega primera zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze ali hiperholesterolemije stopnje 4 po CTCAE, so pa zabeležili en primer zvišanja vrednosti aspartat-aminotransferaze stopnje 4 po CTCAE.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 19,4 % bolnikov.

Akutna bolezen presadka proti gostitelju
Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki), so bili trombocitopenija, anemija, nevtropenija, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze in zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze. Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (mladostniki iz študije REACH2 in pediatrični bolniki iz študije REACH4), so bili anemija, nevtropenija, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, hiperholesterolemija in trombocitopenija.

Hematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH2 in REACH4), so vključevale trombocitopenijo (85,2 % oziroma 55,1 %), anemijo (75,0 % oziroma 70,8 %) in nevtropenijo (65,1 % oziroma 70,0 %). O anemiji stopnje 3 so poročali pri 47,7 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 45,8 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O trombocitopeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 31,3 % oziroma 47,7 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 14,6 % oziroma 22,4 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O nevtropeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 17,9 % oziroma 20,6 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 32,0 % oziroma 22,0 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Najpogostejši nehematološki neželeni učinki v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH2 in REACH4) so bili okužba s citomegalovirusom (CMV) (32,3 % oziroma 31,4 %), sepsa (25,4 % oziroma 9,8 %), okužba sečil (17,9 % oziroma 9,8 %), hipertenzija (13,4 % oziroma 17,6 %) in navzea (16,4 % oziroma 3,9 %).

Najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH2 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH2 in REACH4), so bile zvišana vrednost alanin-aminotransferaze (54,9 % oziroma 63,3 %), zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze (52,3 % oziroma 50,0 %) in hiperholesterolemija (49,2 % oziroma 61,2 %). V večini primerov je šlo za stopnjo 1 in 2, vendar so poročali tudi o stopnji 3 zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze pri 17,6 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 27,3 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 29,4 % bolnikov v študiji REACH2 in pri 21,6 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Kronična bolezen presadka proti gostitelju
Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki), so bili anemija, hiperholesterolemija in zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze. Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (mladostniki iz študije REACH3 in pediatrični bolniki iz študije REACH5), so bili nevtropenija, hiperholesterolemija in zvišana vrednost alanin-aminotransferaze.

Hematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH3 in REACH5), so vključevale anemijo (68,6 % oziroma 49,1 %), nevtropenijo (36,2 % oziroma 59,3 %) in trombocitopenijo (34,4 % oziroma 35,2 %). O anemiji stopnje 3 so poročali pri 14,8 % bolnikov v študiji REACH3 oziroma 17,0 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O nevtropeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 9,5 % oziroma 6,7 % bolnikov v študiji REACH3 in

pri 17,3 % oziroma 11,1 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji. O trombocitopeniji stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 5,9 % oziroma 10,7 % odraslih in adolescentnih bolnikov v študiji REACH3 in pri 7,7 % oziroma 11,1 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Najpogostejša nehematološka neželena učinka v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH3 in REACH5) sta bila hipertenzija (15,0 % oziroma 14,5 %) in glavobol (10,2 % oziroma 18,2 %).

Najpogostejše nehematološke patološke laboratorijske vrednosti, ki so jih opredelili kot neželene učinke v študiji REACH3 (odrasli in adolescentni bolniki) oziroma v združeni populaciji pediatričnih bolnikov (študiji REACH3 in REACH5), so bile hiperholesterolemija (52,3 % oziroma 54,9 %), zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze (52,2 % oziroma 45,5 %) in zvišana vrednost alanin-aminotransferaze (43,1 % oziroma 50,9 %). V večini primerov je šlo za stopnjo 1 in 2, vendar so pri bolnikih združene pediatrične populacije poročali tudi o nehematoloških patoloških laboratorijskih vrednostih stopnje 3, kar vključuje zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (14,9 %) in zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze (11,5 %).

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo pri 18,1 % bolnikov v študiji REACH3 oziroma 14,5 % bolnikov v združeni pediatrični populaciji.

Seznam neželenih učinkov

Pri bolnikih z mielofibrozo so varnost ruksolitiniba ocenjevali na osnovi podatkov dolgotrajnega spremljanja iz dveh študij faze 3 (COMFORT-I in COMFORT-II), kar vključuje podatke bolnikov, ki so bili sprva randomizirani na prejemanje ruksolitiniba (n=301), in podatke bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib po navzkrižni zamenjavi s kontrolnimi zdravili (n=156). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov pri bolnikih z mielofibrozo, je bilo 30,5 meseca (od 0,3 do 68,1 meseca).

Pri bolnikih s pravo policitemijo so varnost ruksolitiniba ocenjevali na osnovi podatkov dolgotrajnega spremljanja iz dveh študij faze 3 (RESPONSE in RESPONSE 2), kar vključuje podatke bolnikov, ki so bili sprva randomizirani na prejemanje ruksolitiniba (n=184), in podatke bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib po navzkrižni zamenjavi s kontrolnimi zdravili (n=156). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov pri bolnikih s pravo policitemijo, je bilo 41,7 meseca (od 0,03 do 59,7 meseca).

Pri bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju so varnost ruksolitiniba ocenjevali v študiji faze 3 REACH2 in v študiji faze 2 REACH4. Študija REACH2 je vključevala podatke 201 bolnika, ki so bili stari ≥12 let in so bili že sprva randomizirani na prejemanje ruksolitiniba (n=152), in bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib po navzkrižni zamenjavi zdravljenja oziroma prehodu iz skupine z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (n=49). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov, je bilo 8,9 tedna (od 0,3 do 66,1 tedna). Pri bolnikih združene pediatrične populacije, ki so bili stari ≥2 leti (6 bolnikov v študiji REACH2 in 45 bolnikov v študiji REACH4), je bilo mediano trajanje izpostavljenosti 16,7 tedna (od 1,1 do 48,9 tedna).

Pri bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju so varnost ruksolitiniba ocenjevali v študiji faze 3 REACH3 in v študiji faze 2 REACH5. Študija REACH3 je vključevala podatke 226 bolnikov, ki so bili stari ≥12 let in so bili že sprva randomizirani na prejemanje ruksolitiniba (n=165), in bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib po navzkrižni zamenjavi z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (n=61). Mediano trajanje izpostavljenosti, na katerem temeljijo kategorije pogostnosti neželenih učinkov, je bilo 41,4 tedna (od 0,7 do 127,3 tedna). Pri bolnikih združene pediatrične populacije, ki so bili stari ≥2 leti (10 bolnikov v študiji REACH3 in 45 bolnikov v študiji REACH5), je bilo mediano trajanje izpostavljenosti 57,1 tedna (od 2,1 do 155,4 tedna).

V programu kliničnih študij so izraženost neželenih učinkov zdravila ocenjevali po dokumentu CTCAE, v katerem so stopnje izraženosti opredeljene takole: stopnja 1=blaga, stopnja 2=zmerna, stopnja 3=huda, stopnja 4=življenjsko nevarna ali onesposobljujoča in stopnja 5=smrt.

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij mielofibroze in prave policitemije (preglednica 6) ter akutne in kronične bolezni presadka proti gostitelju (preglednica 7) so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki zdravila razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši neželeni učinki navedeni najprej. Razvrstitev posameznega neželenega učinka zdravila v ustrezno kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1000 do <1/100); redki (≥1/10 000 do <1/1000); zelo redki (<1/10 000); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 6 Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v študijah faze 3 pri mielofibrozi in pravi policitemiji

Neželeni učinek zdravila	**Kategorija pogostnosti pri bolnikih z mielofibrozo**	**Kategorija pogostnosti pri bolnikih s pravo policitemijo**
Infekcijske in parazitske bolezni		
okužbe sečil[d]	zelo pogosti	zelo pogosti
herpes zoster[d]	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučnica	zelo pogosti	pogosti
sepsa	pogosti	občasni
tuberkuloza	občasni	pogostnost neznana[e]
reaktivacija virusa hepatitisa B	pogostnost neznana[e]	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema[a,d]		
anemija[a]		
stopnje 4 po CTCAE[c] (<6,5 g/dl)	zelo pogosti	občasni
stopnje 3 po CTCAE[c] (<8,0 – 6,5 g/dl)	zelo pogosti	pogosti
katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	zelo pogosti
trombocitopenija[a]		
stopnje 4 po CTCAE[c] (<25 × 10^9/l)	pogosti	občasni
stopnje 3 po CTCAE[c] (50 – 25 × 10^9/l)	zelo pogosti	pogosti
katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	zelo pogosti
nevtropenija[a]		
stopnje 4 po CTCAE[c] (<0,5 × 10^9/l)	pogosti	občasni
stopnje 3 po CTCAE[c] (<1 – 0,5 × 10^9/l)	pogosti	občasni
katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	pogosti
pancitopenija[a,b]	pogosti	pogosti
krvavitev (kakršna koli krvavitev, vključno z intrakranialno in gastrointestinalno krvavitvijo, podplutbo ali drugo krvavitvijo)	zelo pogosti	zelo pogosti

Neželeni učinek zdravila	Kategorija pogostnosti pri bolnikih z mielofibrozo	Kategorija pogostnosti pri bolnikih s pravo policitemijo
pojavljanje podplutb	zelo pogosti	zelo pogosti
gastrointestinalna krvavitev	zelo pogosti	pogosti
intrakranialna krvavitev	pogosti	občasni
druga krvavitev (vključno z epistakso, s krvavitvijo po posegu in s hematurijo)	zelo pogosti	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje		
hiperholesterolemija[a] katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrigliceridemija[a] katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	zelo pogosti
povečanje telesne mase	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni živčevja		
omotičnost	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni prebavil		
zvišana vrednost lipaze, katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	zelo pogosti
obstipacija	zelo pogosti	zelo pogosti
flatulenca	pogosti	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
zvišana vrednost alanin-aminotransferaze[a]		
stopnje 3 po CTCAE[c] (>5 ×–20 × ZMN)	pogosti	pogosti
katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze[a]		
katere koli stopnje po CTCAE[c]	zelo pogosti	zelo pogosti
Žilne bolezni		
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti

[a] Pogostnost temelji na novo ugotovljenih laboratorijskih patoloških vrednostih ali na poslabšanju laboratorijskih vrednosti od izhodiščnih.

[b] Pancitopenija je opredeljena kot vrednost hemoglobina <100 g/l, število trombocitov $<100 \times 10^9$/l in število nevtrofilcev $<1,5 \times 10^9$/l (ali znižanje števila levkocitov stopnje 2, če ni znano število nevtrofilcev) sočasno pri isti laboratorijski preiskavi.

[c] Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE) različica 3.0; stopnja 1 = blaga, stopnja 2 = zmerna, stopnja 3 = huda, stopnja 4 = življenjsko nevarna

[d] Ti neželeni učinki so opisani v besedilu.

[e] Neželeni učinek po podatkih o izkušnjah v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Po prekinitvi zdravljenja se pri bolnikih z mielofibrozo lahko ponovijo simptomi bolezni, kot so utrujenost, bolečine v kosteh, zvišana telesna temperatura, srbenje, nočno potenje, simptomatsko povečanje vranice in zmanjšanje telesne mase. V kliničnih študijah z bolniki z mielofibrozo se je skupna ocena izraženosti simptomov mielofibroze postopoma vrnila na izhodiščno vrednost v 7 dneh po prekinitvi odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 7 Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolezni presadka proti gostitelju

	Akutna bolezen presadka proti gostitelju (študija REACH2)	Akutna bolezen presadka proti gostitelju (pediatrična populacija)	Kronična bolezen presadka proti gostitelju (študija REACH3)	Kronična bolezen presadka proti gostitelju (pediatrična populacija)
Neželeni učinek zdravila	**Kategorija pogostnosti**	**Kategorija pogostnosti**	**Kategorija pogostnosti**	**Kategorija pogostnosti**
Infekcijske in parazitske bolezni				
okužbe s CMV	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE[3]	zelo pogosti	pogosti	pogosti	NS[5]
sepsa	zelo pogosti	pogosti	-[6]	-[6]
stopnje ≥3 po CTCAE[4]	zelo pogosti	pogosti	-[6]	-[6]
okužbe sečil	zelo pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
okužbe z virusom BK	-[6]	-[6]	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	-[6]	-[6]	občasni	NS[5]
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
trombocitopenija[1]	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
anemija[1]	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
neutropenija[1]	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
stopnje 4 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
pancitopenija[1,2]	zelo pogosti	zelo pogosti	-[6]	-[6]
Presnovne in prehranske motnje				
hiperholesterolemija[1]	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	pogosti	NS[5]	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	pogosti	NS[5]	občasni	pogosti
povečanje telesne mase	-[6]	-[6]	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	-[6]	-[6]	NS[5]	pogosti
Bolezni živčevja				
glavobol	pogosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	občasni	NS[5]	pogosti	pogosti
Žilne bolezni				
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	pogosti	zelo pogosti	pogosti	pogosti
Bolezni prebavil				
zvišana vrednost lipaze[1]	-[6]	-[6]	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	-[6]	-[6]	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	-[6]	-[6]	občasni	pogosti
zvišana vrednost amilaze[1]	-[6]	-[6]	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	-[6]	-[6]	pogosti	pogosti
stopnje 4 po CTCAE	-[6]	-[6]	pogosti	NS[5]
navzea	zelo pogosti	pogosti	-[6]	-[6]
stopnje ≥3 po CTCAE	občasni	NS[5]	-[6]	-[6]
obstipacija	-[6]	-[6]	pogosti	pogosti
stopnje ≥3 po CTCAE	-[6]	-[6]	NS[5]	NS[5]

	Akutna bolezen presadka proti gostitelju (študija REACH2)	Akutna bolezen presadka proti gostitelju (pediatrična populacija)	Kronična bolezen presadka proti gostitelju (študija REACH3)	Kronična bolezen presadka proti gostitelju (pediatrična populacija)
Neželeni učinek zdravila	**Kategorija pogostnosti**	**Kategorija pogostnosti**	**Kategorija pogostnosti**	**Kategorija pogostnosti**
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
zvišana vrednost alanin-aminotransferaze[1]	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
stopnje 4 po CTCAE	pogosti	NS[5]	občasni	pogosti
zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze[1]	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	pogosti	pogosti	pogosti	zelo pogosti
stopnje 4 po CTCAE	NS[5]	NS[5]	občasni	NS[5]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
zvišana vrednost kreatin kinaze[1]	-[6]	-[6]	zelo pogosti	zelo pogosti
stopnje 3 po CTCAE	-[6]	-[6]	pogosti	NS[5]
stopnje 4 po CTCAE	-[6]	-[6]	pogosti	NS[5]
Bolezni sečil				
zvišana vrednost kreatinina v krvi[1]	-[6]	-[6]	zelo pogosti	pogosti
stopnje 3 po CTCAE	-[6]	-[6]	pogosti	NS[5]
stopnje 4 po CTCAE	-[6]	-[6]	NS[5]	NS[5]

[1] Pogostnost temelji na novo ugotovljenih laboratorijskih patoloških vrednostih ali na poslabšanju laboratorijskih vrednosti od izhodiščnih.

[2] Pancitopenija je opredeljena kot vrednost hemoglobina <100 g/l, število trombocitov <100 × 10^9/l in število nevtrofilcev <1,5 × 10^9/l (ali znižanje števila levkocitov stopnje 2, če ni znano število nevtrofilcev) sočasno pri isti laboratorijski preiskavi.

[3] Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE) različica 4.03.

[4] Sepsa stopnje ≥3 vključuje 20 dogodkov (10 %) stopnje 5 v študiji REACH2. V združeni pediatrični populaciji ni bilo dogodkov stopnje 5.

[5] Navedba ni smiselna: prijavili niso nobenega primera.

[6] "-": tovrstnega neželenega učinka pri tej indikaciji niso zabeležili.

Opis izbranih neželenih učinkov

Anemija
V kliničnih študijah faze 3 pri bolnikih z mielofibrozo je bila mediana vrednost časa do začetka anemije stopnje 2 ali več po CTCAE 1,5 meseca. En bolnik (0,3 %) je zaradi anemije prekinil zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, je po 8 do 12 tednih zdravljenja znižana koncentracija hemoglobina dosegla najnižjo vrednost, ki je bila v povprečju za približno 10 g/liter nižja od izhodiščne vrednosti, nato pa se je vrednost hemoglobina postopoma zviševala do novega stanja dinamičnega ravnovesja, ko je bila za približno 5 g/liter nižja od izhodiščne vrednosti. Opisan potek so opažali pri bolnikih ne glede na to, ali so med zdravljenjem prejeli transfuzijo ali ne.

V randomizirani, s placebom kontrolirani študiji COMFORT-I je 60,6 % bolnikov z mielofibrozo, ki so prejemali ruksolitinib, in 37,7 % bolnikov z mielofibrozo, ki so prejemali placebo, v času randomiziranega zdravljenja prejemalo tudi transfuzije eritrocitov. V študiji COMFORT-II je med bolniki, ki so prejemali ruksolitinib, znašal delež tistih, ki so prejeli transfuzijo koncentriranih eritrocitov, 53,4 %, med bolniki, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje, pa 41,1 %.

V randomiziranem delu ključnih študij je bila anemija manj pogosta pri bolnikih s pravo policitemijo kot pri bolnikih z mielofibrozo (40,8 % v primerjavi z 82,4 %). V populaciji bolnikov s pravo policitemijo so o dogodkih stopnje 3 in 4 po CTCAE poročali pri 2,7 % bolnikov, medtem ko je bila pogostnost teh dogodkov pri bolnikih z mielofibrozo 42,56 %.

V študijah faze 3 z bolniki z akutno (študija REACH2) oziroma kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so o anemiji katerekoli stopnje poročali pri 75,0 % oziroma 68,6 % bolnikov, o anemiji stopnje 3 po CTCAE pa pri 47,7 % oziroma 14,8 % bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih z akutno oziroma kronično boleznijo presadka proti gostitelju so o anemiji katerekoli stopnje poročali pri 70,8 % oziroma 49,1 % bolnikov, o anemiji stopnje 3 po CTCAE pa pri 45,8 % oziroma 17,0 % bolnikov.

Trombocitopenija
V kliničnih študijah faze 3 je bila pri bolnikih z mielofibrozo, pri katerih je prišlo do trombocitopenije stopnje 3 ali 4, mediana vrednost časa do pojava trombocitopenije približno 8 tednov. Po znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja je trombocitopenija večinoma izzvenela. Mediana vrednost časa od števila trombocitov nad 50×10^9/l do normalizacije je bila 14 dni. V randomiziranem obdobju je infuzijo trombocitov dobilo 4,7 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, in 4,0 % tistih bolnikov, ki so prejemali kontrolne sheme zdravljenja. Do prekinitve zdravljenja zaradi trombocitopenije je prišlo pri 0,7 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, in pri 0,9 % tistih bolnikov, ki so prejemali kontrolne sheme zdravljenja. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem z ruksolitinibom število trombocitov od 100 do 200×10^9/l, je pogosteje prišlo do trombocitopenije stopnje 3 ali 4 kot pri bolnikih, ki so imeli število trombocitov $>200 \times 10^9$/l (64,2 % v primerjavi z 38,5 %).

V randomiziranem delu ključnih študij je bila trombocitopenija manj pogosta pri bolnikih s pravo policitemijo (16,8 %) kot pri bolnikih z mielofibrozo (69,8 %). Tudi pogostnost hude (kar pomeni stopnje 3 in 4 po CTCAE) trombocitopenije je bila manjša pri bolnikih s pravo policitemijo (2,7 %) kot pri bolnikih z mielofibrozo (11,6 %).

V študiji faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so trombocitopenijo stopnje 3 oziroma stopnje 4 opažali pri 31,3 % oziroma 47,7 % bolnikov. V študiji faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) je bila trombocitopenija stopnje 3 oziroma stopnje 4 manj pogosta (pri 5,9 % oziroma 10,7 % bolnikov) kot v študiji z akutno boleznijo presadka proti gostitelju. Pri pediatričnih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju je bila trombocitopenija stopnje 3 (14,6 %) oziroma stopnje 4 (22,4 %) manj pogosta kot v študiji REACH2. Pri pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju je bila trombocitopenija stopnje 3 (7,7 %) oziroma stopnje 4 (11,1 %) manj pogosta kot pri pediatričnih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju.

Nevtropenija
V kliničnih študijah faze 3 je bila pri bolnikih z mielofibrozo, pri katerih je prišlo do nevtropenije stopnje 3 ali 4, mediana vrednost časa do pojava nevtropenije približno 12 tednov. V randomiziranem obdobju so pri 1,0 % bolnikov poročali o zadrževanju iste ravni odmerjanja oziroma o zniževanju odmerka zaradi nevtropenije, pri 0,3 % pa o prekinitvi zdravljenja zaradi nevtropenije.

V randomiziranem delu študij faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so o nevtropeniji poročali pri 1,6 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, v primerjavi s 7 % tistih, ki so prejemali primerjalna zdravila. V skupini z ruksolitinibom je pri enem bolniku prišlo do nevtropenije stopnje 4 po CTCAE. V času podaljšanega spremljanja bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, so o nevtropeniji stopnje 4 po CTCAE poročali pri 2 bolnikih.

V študiji faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so nevtropenijo stopnje 3 oziroma stopnje 4 opažali pri 17,9 % oziroma 20,6 % bolnikov. V študiji faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) je bila nevtropenija stopnje 3 oziroma stopnje 4 manj pogosta (pri 9,5 % oziroma 6,7 % bolnikov) kot v študiji z akutno boleznijo presadka proti gostitelju. Pri pediatričnih bolnikih je bila pogostnost nevtropenije stopnje 3

oziroma stopnje 4 32,0 % oziroma 22,0 % pri akutni bolezni presadka proti gostitelju in 17,3 % oziroma 11,1 % pri kronični bolezni presadka proti gostitelju.

Krvavitev
V ključnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo so poročali o krvavitvah (kar vključuje intrakranialne in gastrointestinalne krvavitve, podplutbe in druge krvavitve) pri 32,6 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, in pri 23,2 % bolnikov, ki so prejemali primerjalno zdravilo (placebo ali najboljše razpoložljivo zdravljenje). Pogostnost krvavitev stopnje 3 do 4 je bila podobna pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, in pri tistih, ki so prejemali primerjalno zdravilo (4,7 % v primerjavi s 3,1 %). Med bolniki s krvavitvami, do katerih je prišlo v času zdravljenja, je večina poročala o podplutbah (65,3 %). O podplutbah so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, v primerjavi s tistimi, ki so prejemali primerjalno zdravilo (21,3 % v primerjavi z 11,6 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 1 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, in pri 0,9 % tistih, ki so prejemali primerjalno zdravilo. O gastrointestinalni krvavitvi so poročali pri 5,0 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, v primerjavi s 3,1 % tistih, ki so prejemali primerjalno zdravilo. O drugih krvavitvah (ki vključujejo dogodke, kot so epistaksa, krvavitev po posegu in hematurija) so poročali pri 13,3 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, in pri 10,3 % tistih, ki so prejemali primerjalna zdravila.

V času podaljšanega spremljanja v kliničnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo je kumulativna pogostnost krvavitev naraščala sorazmerno z daljšanjem časa spremljanja. Med krvavitvami so najpogosteje poročali o podplutbah (33,3 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 1,3 % bolnikov, o gastrointestinalni krvavitvi pa pri 10,1 % bolnikov.

V primerjalnem delu študij faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so o krvavitvah (vključno z intrakranialnimi in gastrointestinalnimi krvavitvami, podplutbami in drugimi krvavitvami) poročali pri 16,8 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, pri 15,3 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE, in pri 12,0 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE 2. O podplutbah so poročali pri 10,3 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, pri 8,1 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE, in pri 2,7 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE 2. Pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, niso poročali o nobenem primeru intrakranialne ali gastrointestinalne krvavitve. Pri enem bolniku, ki je prejemal ruksolitinib, je prišlo do krvavitve stopnje 3 (šlo je za krvavitev po posegu), o krvavitvi stopnje 4 niso poročali. O drugih krvavitvah (vključno z dogodki, kot so epistaksa, krvavitev po posegu ali krvavitev dlesni) so poročali pri 8,7 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, pri 6,3 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE, in pri 6,7 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje v študiji RESPONSE 2.

V času podaljšanega spremljanja v kliničnih študijah faze 3 z bolniki s pravo policitemijo je kumulativna pogostnost krvavitev naraščala sorazmerno z daljšanjem časa spremljanja. Med krvavitvami so najpogosteje poročali o podplutbah (17,4 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 0,3 % bolnikov, o gastrointestinalni krvavitvi pa pri 3,5 % bolnikov.

V primerjalnem delu študije faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so o krvavitvah poročali pri 25,0 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, in pri 22,0 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje. Podskupine krvavitev so bile večinoma podobne v obeh zdravljenih skupinah: podplutbe (5,9 % v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 6,7 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem), gastrointestinalne krvavitve (9,2 % v primerjavi s 6,7 %) in druge vrste krvavitev (13,2 % v primerjavi z 10,7 %). O intrakranialni krvavitvi so poročali pri 0,7 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem in pri nobenem od bolnikov v skupini z ruksolitinibom. Pri pediatričnih bolnikih je bila pogostnost krvavitev 23,5 %. Vrsti krvavitve, o katerih so poročali pri ≥5 % bolnikov, sta bili hemoragični cistitis in epistaksa (vsaka od teh s pogostnostjo 5,9 %). Pri pediatričnih bolnikih niso poročali o primerih intrakranialne krvavitve.

V primerjalnem delu študije faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so o krvavitvah poročali pri 11,5 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, in pri 14,6 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje. Podskupine krvavitev so bile večinoma podobne v obeh zdravljenih skupinah: podplutbe (4,2 % v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 2,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem), gastrointestinalne krvavitve (1,2 % v primerjavi s 3,2 %) in druge vrste krvavitev (6,7 % v primerjavi z 10,1 %). Pri pediatričnih bolnikih je bila pogostnost krvavitev 9,1 %. Vrste krvavitev, o katerih so poročali, so bile epistaksa, hematohezija, hematom, krvavitev po posegu in krvavitev v kožo (vsaka od teh s pogostnostjo 1,8 %). Pri bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju niso poročali o primerih intrakranialne krvavitve.

Okužbe
V ključnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo so poročali o okužbi sečil stopnje 3 ali 4 pri 1,0 % bolnikov, o herpesu zostru pri 4,3 % in o tuberkulozi pri 1,0 %. V kliničnih študijah faze 3 so poročali o sepsi pri 3,0 % bolnikov. Podaljšano spremljanje bolnikov, ki so se zdravili z ruksolitinibom, ni pokazalo tendence k povečanju pogostnosti sepse s časom.

V randomiziranem delu študij faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so poročali o enem primeru (0,5 %) okužbe sečil stopnje 3, pri tem pa ni prišlo do nobenega primera okužbe sečil stopnje 4. Pogostnost herpesa zostra je bila pri bolnikih s pravo policitemijo podobna (4,3 %) kot pri bolnikih z mielofibrozo (4,0 %). Pri bolnikih s pravo policitemijo so poročali o enem primeru postherpetične nevralgije stopnje 3 po CTCAE. O pljučnici so poročali pri 0,5 % bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, v primerjavi z 1,6 % tistih, ki so prejemali primerjalna zdravila. V skupini z ruksolitinibom ni nobeden od bolnikov poročal o sepsi ali tuberkulozi.

V času podaljšanega spremljanja v kliničnih študijah faze 3 z bolniki s pravo policitemijo so bile okužbe, o katerih so pogosto poročali, okužba sečil (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) in pljučnica (7,1 %). O sepsi so poročali pri 0,6 % bolnikov. V času podaljšanega spremljanja ni nobeden od bolnikov poročal o tuberkulozi.

V študiji faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so v *primerjalnem delu* o okužbah sečil poročali pri 9,9 % (stopnje ≥3 pri 3,3 %) bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 10,7 % (stopnje ≥3 pri 6,0 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbah s CMV so poročali pri 28,3 % (stopnje ≥3 pri 9,3 %) bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 24,0 % (stopnje ≥3 pri 10,0 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O sepsi so poročali pri 12,5 % (stopnje ≥3 pri 11,1 %) bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 8,7 % (stopnje ≥3 pri 6,0 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbi z virusom BK so poročali samo v skupini z ruksolitinibom pri 3 bolnikih, v enem primeru je šlo za dogodek stopnje 3. V času *podaljšanega spremljanja* bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, so o okužbi sečil poročali pri 17,9 % (stopnje ≥3 pri 6,5 %) bolnikov in o okužbi s CMV pri 32,3 % (stopnje ≥3 pri 11,4 %) bolnikov. Okužbo s CMV z zajetostjo organov so opažali pri zelo majhnem številu bolnikov: o CMV kolitisu, CMV enteritisu ali CMV gastrointestinalni okužbi katerekoli stopnje so poročali pri štirih bolnikih, dveh bolnikih oziroma pri enem bolniku. O sepsi vključno s septičnim šokom katerekoli stopnje so poročali pri 25,4 % (stopnje ≥3 pri 21,9 %) bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju so o okužbi sečil in sepsi poročali manj pogosto (o vsaki od obeh s pogostnostjo 9,8 %) kot pri odraslih in adolescentnih bolnikih. O okužbah s CMV so poročali pri 31,4 % pediatričnih bolnikov (o okužbah stopnje 3 pa pri 5,9 %).

V študiji faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so v *primerjalnem delu* o okužbah sečil poročali pri 8,5 % (stopnje ≥3 pri 1,2 %) bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 6,3 % (stopnje ≥3 pri 1,3 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbi z virusom BK so poročali pri 5,5 % (stopnje ≥3 pri 0,6 %) bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 1,3 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O okužbi s CMV so poročali pri 9,1 % (stopnje ≥3 pri 1,8 %) bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 10,8 % (stopnje ≥3 pri 1,9 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. O sepsi so poročali pri 2,4 % (stopnje ≥3 pri 2,4 %) bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 6,3 % (stopnje ≥3 pri 5,7 %) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. V času *podaljšanega spremljanja*

bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, so o okužbi sečil poročali pri 9,3 % (stopnje ≥3 pri 1,3 %) bolnikov, o okužbi z virusom BK pa pri 4,9 % (stopnje ≥3 pri 0,4 %) bolnikov. O okužbi s CMV so poročali pri 8,8 % (stopnje ≥3 pri 1,3 %) bolnikov, o sepsi pa pri 3,5 % (stopnje ≥3 pri 3,5 %) bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju so o okužbi sečil poročali pri 5,5 % (o okužbah stopnje 3 pri 1,8 %) bolnikov, medtem ko so o okužbah z virusom BK poročali pri 1,8 % bolnikov (o okužbi stopnje ≥3 niso poročali). Do okužbe s CMV je prišlo pri 7,3 % bolnikov (pri nobenem pa do okužbe stopnje ≥3).

Zvišana vrednost lipaze
V randomiziranem delu študije RESPONSE je bilo poslabševanje vrednosti lipaze bolj izrazito v skupini z ruksolitinibom kot v kontrolni skupini, predvsem na račun razlike pogostnosti med zvišanji stopnje 1 (18,2 % v primerjavi z 8,1 %). Zvišanja stopnje ≥2 so bila približno enako pogosta v obeh študijskih skupinah. V študiji RESPONSE 2 sta bili pogostnosti zvišanj primerljivi med skupino z ruksolitinibom in kontrolno skupino (10,8 % v primerjavi z 8 %). V času podaljšanega spremljanja v kliničnih študijah faze 3 je o zvišanju vrednosti lipaze stopnje 3 poročalo 7,4 % bolnikov, o zvišanju stopnje 4 pa 0,9 % bolnikov. Pri teh bolnikih ob zvišanju vrednosti lipaze niso poročali o sočasnih znakih ali simptomih pankreatitisa.

V študijah faze 3 pri bolnikih z mielofibrozo so o zvišanju vrednosti lipaze poročali pri 18,7 % in 19,3 % bolnikov v skupinah z ruksolitinibom ter pri 16,6 % in 14,0 % bolnikov v kontrolnih skupinah študij COMFORT-I oziroma COMFORT-II. Pri bolnikih z zvišanjem vrednosti lipaze niso poročali o sočasnih znakih ali simptomih pankreatitisa.

V *primerjalnem delu* študije faze 3 z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH2) so o novo odkritem zvišanju ali poslabšanju vrednosti lipaze poročali pri 19,7 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 12,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. Pogostnosti zvišanja te vrednosti stopnje 3 (3,1 % v primerjavi s 5,1 %) in stopnje 4 (0 % v primerjavi z 0,8 %) so bile podobne. V času *podaljšanega spremljanja* bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, so o zvišanih vrednostih lipaze poročali pri 32,2 % bolnikov, o zvišanju te vrednosti stopnje 3 so poročali pri 8,7 % bolnikov, stopnje 4 pa pri 2,2 % bolnikov. O zvišanju vrednosti lipaze so poročali pri 20,4 % pediatričnih bolnikov (o zvišanju stopnje 3 pri 8,5 % in stopnje 4 pri 4,1 %).

V *primerjalnem delu* študije faze 3 z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (študija REACH3) so o novo odkritem zvišanju ali poslabšanju vrednosti lipaze poročali pri 32,1 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 23,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. Pogostnosti zvišanja te vrednosti stopnje 3 (10,6 % v primerjavi s 6,2 %) in stopnje 4 (0,6 % v primerjavi z 0%) so bile podobne. V času *podaljšanega spremljanja* bolnikov, ki so prejemali ruksolitinib, so o zvišanih vrednostih lipaze poročali pri 35,9 % bolnikov, o zvišanju te vrednosti stopnje 3 so poročali pri 9,5 % bolnikov, stopnje 4 pa pri 0,4 % bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih so o zvišanih vrednostih lipaze poročali manj pogosto (skupno pri 20,4 %; o stopnji 3 pri 3,8 % in o stopnji 4 pri 1,9 %).

Zvišan sistolični krvni tlak
V ključnih študijah faze 3 z bolniki z mielofibrozo so zabeležili zvišanje sistoličnega krvnega tlaka za 20 mmHg ali več od izhodiščne vrednosti pri najmanj enem obisku pri 31,5 % bolnikov v primerjavi z 19,5 % kontrolnih bolnikov. V študiji COMFORT-I (z bolniki z mielofibrozo) je pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, znašalo zvišanje sistoličnega krvnega tlaka od izhodiščne vrednosti v povprečju 0 do 2 mmHg v primerjavi z znižanjem za 2 do 5 mmHg v skupini bolnikov, ki so prejemali placebo. V študiji COMFORT-II so se povprečne vrednosti pri bolnikih, ki so prejemali ruksolitinib, le malo razlikovale od tistih pri kontrolnih bolnikih z mielofibrozo.

V randomiziranem delu ključne študije z bolniki s pravo policitemijo se je pri bolnikih z ruksolitinibom povprečna vrednost sistoličnega krvnega tlaka zvišala za 0,65 mmHg v primerjavi z znižanjem za 2 mmHg pri bolnikih z najboljšim razpoložljivim zdravilom.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki
Skupno so glede varnosti analizirali podatke 106 bolnikov z boleznijo presadka proti gostitelju v starosti od 2 do <18 let: 51 bolnikov v študijah z bolniki z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (45 bolnikov v študiji REACH4 in 6 bolnikov v študiji REACH2) ter 55 bolnikov v študijah z bolniki s kronično boleznijo presadka proti gostitelju (45 bolnikov v študiji REACH5 in 10 bolnikov v študiji REACH3). Varnostni profil, ki so ga opažali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z ruksolitinibom, je bil podoben kot pri odraslih bolnikih.

Starejši
Skupno so v študiji REACH2 glede varnosti analizirali podatke 29 bolnikov, ki so bili stari >65 let in so bili zdravljeni z ruksolitinibom, v študiji REACH3 pa podatke 25 takih bolnikov. Na splošno niso odkrili nobenih novih zadržkov glede varnosti uporabe, varnostni profil pri bolnikih, ki so stari >65 let, pa je večinoma enak kot pri bolnikih, ki so stari od 18 do 65 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidot za preveliko odmerjanje ruksolitiniba ni znan. Enkratne odmerke do 200 mg so osebe akutno sprejemljivo prenašale. Večkratno odmerjanje, ki presega priporočeno, je povezano z bolj izraženo mielosupresijo, vključno z levkopenijo, anemijo in trombocitopenijo. Potrebno je ustrezno podporno zdravljenje.

Ni pričakovati, da bi hemodializa lahko pospešila izločanje ruksolitiniba iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein-kinaze; oznaka ATC: L01EJ01.

Mehanizem delovanja

Ruksolitinib je selektivni zaviralec Janus kinaz (JAK – Janus-Associated Kinases) JAK1 in JAK2 (vrednost IC_{50} za JAK1 encime je 3,3 nmol/l, za JAK2 encime pa 2,8 nmol/l). Te kinaze omogočajo signaliziranje s številnimi citokini in rastnimi dejavniki, ki so pomembni pri hematopoezi in imunski funkciji.

Mielofibroza in prava policitemija sta mieloproliferativni neoplazmi, za kateri vemo, da sta povezani z iztirjenim signaliziranjem s kinazama JAK1 in JAK2. Domnevajo, da so med mehanizmi, ki povzročajo iztirjenost, visoka koncentracija cirkulirajočih citokinov, ki aktivirajo JAK-STAT, mutacije za pridobitev funkcije, kot je mutacija JAK2V617F, in utišanje negativnih regulacijskih mehanizmov. Pri bolnikih z mielofibrozo so opažali iztirjeno signaliziranje z JAK kinazami ne glede na status mutacije JAK2V617F. Mutacije, ki aktivirajo procese signalne poti JAK2 (V617F ali ekson 12) so našli pri več kot 95 % bolnikov s pravo policitemijo.

Ruksolitinib zavira JAK-STAT signaliziranje in proliferacijo celic v od citokinov odvisnih celičnih modelih hematoloških malignomov, pa tudi v celicah Ba/F3, ki so z izražanjem JAK2V617F

mutiranega proteina ponovno postale neodvisne od citokinov. Vrednosti IC_{50} za navedene celice so v okviru od 80 do 320 nmol/l.

JAK-STAT signalne poti imajo določeno vlogo pri uravnavanju razvoja, proliferacije in aktivacije več vrst imunskih celic, ki so pomembne pri patogenezi bolezni presadka proti gostitelju.

Farmakodinamični učinki

Ruksolitinib zavira s citokini inducirano fosforilacijo proteina STAT3 v polni krvi zdravih oseb in bolnikov z mielofibrozo oziroma s pravo policitemijo. Ruksolitinib doseže največji obseg zaviranja fosforilacije proteina STAT3 2 uri po odmerjanju, po 8 urah pa se stanje vrne skoraj na izhodiščno raven tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih z mielofibrozo, kar kaže, da se niti matična snov niti aktivni presnovki ne kopičijo v telesu.

Vrednosti s konstitucijskimi simptomi povezanih označevalcev vnetja, kot so TNFα, IL-6 in CRP, ki so bile pri osebah z mielofibrozo ob izhodišču zvišane, so se po zdravljenju z ruksolitinibom znižale. Bolniki z mielofibrozo sčasoma niso postali neodzivni na farmakodinamične učinke ruksolitiniba. Tudi pri bolnikih s pravo policitemijo so bile izhodiščne vrednosti označevalcev vnetja zvišane, po zdravljenju z ruksolitinibom pa so se vrednosti teh označevalcev znižale.

V poglobljeni študiji intervala QT pri zdravih osebah ni bilo nobenih znakov, da bi ruksolitinib podaljševal interval QT/QTc pri odmerjanju v enkratnih odmerkih tudi do supraterapevtskih vrednosti 200 mg, kar kaže na dejstvo, da ruksolitinib ne vpliva na repolarizacijo srca.

Klinična učinkovitost in varnost

Mielofibroza
Pri bolnikih z mielofibrozo (s primarno mielofibrozo, z mielofibrozo pri pravi policitemiji ali z mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji) so izvedli dve randomizirani študiji faze 3 (COMFORT-I in COMFORT-II). V obeh študijah so imeli bolniki povečanje vranice, tipno najmanj 5 cm pod rebrnim lokom in kategorijo tveganja srednje stopnje 2 ali visoke v skladu z dokumentom Dogovorjeni kriteriji mednarodne delovne skupine (International Working Group (IWG) Consensus Criteria). Začetni odmerek ruksolitiniba je bil določen glede na število trombocitov. Bolniki, ki so imeli število trombocitov $\leq 100 \times 10^9$/l, niso bili primerni za vključitev v študiji COMFORT, so pa 69 takih bolnikov vključili v študijo EXPAND, odprto študijo faze Ib, ki je bila namenjena določanju ustreznega odmerjanja pri bolnikih, ki so imeli mielofibrozo (primarno mielofibrozo, mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji) in izhodiščno število trombocitov $\geq 50 \times 10^9$/l in $< 100 \times 10^9$/l.

COMFORT-I je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana študija s 309 bolniki, ki niso bili odzivni na razpoložljiva zdravila oziroma niso bili primerni za zdravljenje z njimi. Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil delež preiskovancev, pri katerih je po 24 tednih prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti, kar so izmerili s pomočjo magnetno-resonančnega (MR) slikanja ali računalniške tomografije (CT).

Sekundarni cilji opazovanja so vključevali trajanje ohranitve zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti, delež bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥50 % zmanjšanja skupne ocene vseh simptomov in spremembe seštevka ocen vseh simptomov od izhodišča do konca 24. tedna, kar so ocenjevali s pomočjo dnevnika s preoblikovanim Obrazcem za ocenjevanje simptomov pri mielofibrozi (MFSAF – Myelofibrosis Symptom Assessment Form), različica 2.0, in celotno preživetje.

COMFORT-II je bila odprta, randomizirana študija z 219 bolniki. Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejemali ruksolitinib ali pa najboljše razpoložljivo zdravljenje. V skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom je 47 % bolnikov prejemalo hidroksiureo, 16 % pa glukokortikoide. Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil delež bolnikov, pri katerih je

po 48 tednih prišlo do najmanj zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti, kar so izmerili s pomočjo MR ali CT slikanja.

Med sekundarnimi cilji opazovanja sta bila delež bolnikov, pri katerih je po 24 tednih prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti, in trajanje ohranitve zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti.

V študijah COMFORT-I in COMFORT-II so bile osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni ob izhodišču primerljive med obema zdravljenima skupinama.

Preglednica 8 Odstotki bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti po 24 tednih v študiji COMFORT-I oziroma po 48 tednih v študiji COMFORT-II (populacija ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	ruksolitinib (N=155)	placebo (N=153)	ruksolitinib (N=144)	najboljše razpoložljivo zdravljenje (N=72)
čas opazovanja	po 24 tednih		po 48 tednih	
število (%) preiskovancev z zmanjšanjem volumna vranice za ≥35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % interval zaupanja	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
vrednost p	<0,0001		<0,0001	

Do zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti je prišlo pri statistično značilno večjem odstotku bolnikov v skupini z ruksolitinibom (preglednica 8) ne glede na prisotnost oziroma odsotnost mutacije JAK2V617F (preglednica 9) in ne glede na podvrsto bolezni (primarno mielofibrozo, mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji).

Preglednica 9 Odstotki bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti glede na status JAK mutacije (populacija bolnikov za oceno varnosti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	ruksolitinib		placebo		ruksolitinib		najboljše razpoložljivo zdravljenje	
status JAK mutacije	pozitiven (N=113) n (%)	negativen (N=40) n (%)	pozitiven (N=121) n (%)	negativen (N=27) n (%)	pozitiven (N=110) n (%)	negativen (N=35) n (%)	pozitiven (N=49) n (%)	negativen (N=20) n (%)
število (%) oseb z zmanjšanjem volumna vranice za ≥35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
čas opazovanja	po 24 tednih				po 48 tednih			

Verjetnost, da se bo odziv vranice na ruksolitinib (zmanjšanje vranice za ≥35 %) ohranil najmanj 24 tednov, je bila v študiji COMFORT-I 89 %, v študiji COMFORT-II pa 87 %. Pri tem se je v študiji COMFORT-II pri 52 % bolnikov odziv vranice ohranil najmanj 48 tednov.

V študiji COMFORT-I je pri 45,9 % preiskovancev v skupini z ruksolitinibom prišlo do najmanj 50 % izboljšanja skupne ocene vseh simptomov od izhodišča do konca 24. tedna (kar so ocenjevali s pomočjo dnevnika z obrazcem MFSAF različica 2.0) v primerjavi s 5,3 % bolnikov s takim izboljšanjem v skupini s placebom (p<0,0001 pri uporabi testa hi-kvadrat). Po 24 tednih je povprečna sprememba ocene celotnega zdravstvenega stanja po vprašalniku EORTC QLQ-C30 pri uporabi ruksolitiniba znašala +12,3, pri uporabi placeba pa -3,4 (p<0,0001).

V študiji COMFORT-I je po medianem trajanju spremljanja 34,3 meseca umrlo 27,1 % bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje ruksolitiniba, v primerjavi s 35,1 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje placeba (razmerje ogroženosti: 0,687; 95% IZ 0,459, 1,029; p=0,0668).

V študiji COMFORT-I je po medianem trajanju spremljanja 61,7 meseca umrlo 44,5 % bolnikov med tistimi, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejemala ruksolitinib (69 od 155 bolnikov) v primerjavi s 53,2 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejemala placebo (82 od 154 bolnikov). V skupini z ruksolitinibom je bilo tveganje za smrt za 31 % manjše kot v skupini s placebom (razmerje ogroženosti: 0,69; 95% IZ 0,50, 0,96; p=0,025).

V študiji COMFORT-II je po medianem trajanju spremljanja 34,7 meseca umrlo 19,9 % bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje ruksolitiniba, v primerjavi s 30,1 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje najboljšega razpoložljivega zdravila (razmerje ogroženosti: 0,48; 95% IZ 0,28, 0,85; p=0,009). V obeh študijah so bili vodilni vzrok za manjšo umrljivost v skupinah z ruksolitinibom predvsem rezultati v podskupinah bolnikov po zdravljenju prave policitemije ali esencialne trombocitemije.

V študiji COMFORT-II je po medianem trajanju spremljanja 55,9 meseca umrlo 40,4 % bolnikov med tistimi, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejemala ruksolitinib (59 od 146 bolnikov) v primerjavi s 47,9 % umrlih med bolniki, ki so bili randomizirani v skupino najboljšega razpoložljivega zdravila (35 od 73 bolnikov). V skupini z ruksolitinibom je bilo tveganje za smrt za 33 % manjše kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom (razmerje ogroženosti: 0,67; 95% IZ 0,44, 1,02; p=0,062).

Prava policitemija
Randomizirano, odprto, aktivno kontrolirano študijo faze 3 (z oznako RESPONSE) so izvajali pri 222 bolnikih s pravo policitemijo, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje s hidroksiureo ali je niso prenašali po opredelitvi v skladu s kriteriji, ki jih je objavila mednarodna delovna skupina Evropske mreže za levkemije (ELN – European LeukemiaNet). 110 bolnikov so randomizirali v skupino z ruksolitinibom, 112 pa v skupino z najboljšim razpoložljivim zdravilom. Začetni odmerek ruksolitiniba je bil 10 mg dvakrat na dan. Odmerjanje so nato prilagajali posameznemu bolniku glede na prenašanje in učinkovitost zdravila, pri čemer odmerek ni presegal 25 mg dvakrat na dan. Najboljše razpoložljivo zdravljenje je izbral raziskovalec za vsakega bolnika posamezno, in sicer pri 59,5 % bolnikov hidroksiureo, pri 11,7 % bolnikov interferon oziroma pegilirani interferon, pri 7,2 % bolnikov anagrelid, pri 1,8 % bolnikov pipobroman in pri 15,3 % bolnikov samo opazovanje.

Osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni ob izhodišču so bile primerljive med obema zdravljenima skupinama. Mediana starost bolnikov je bila 60 let (od 33 do 90 let). Bolniki v skupini z ruksolitinibom so imeli diagnozo prave policitemije že mediano 8,2 leta, predhodno pa so prejemali hidroksiureo mediano približno 3 leta. Pri večini bolnikov (>80 %) so že najmanj dvakrat v zadnjih 24 tednih pred presejalnim (screening) obiskom opravili flebotomijo. Podatkov o primerjavi dolgotrajnega preživetja in pogostnosti zapletov pri tej bolezni ni.

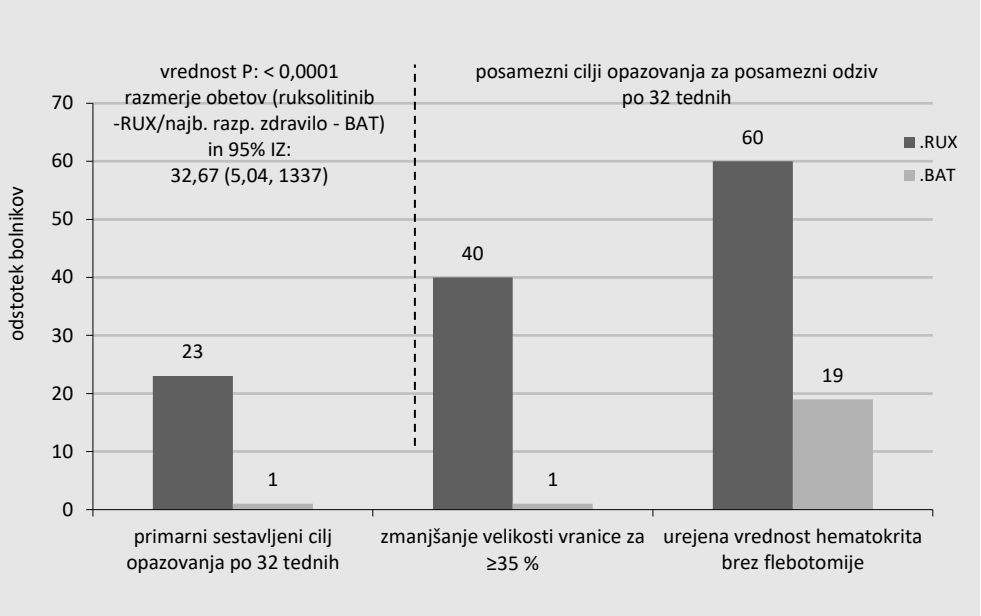
Primarni sestavljeni cilj opazovanja je bil delež bolnikov, ki dosežejo ustrezno vrednost hematokrita, tako da niso več primerni za flebotomijo, hkrati pa pri njih po 32 tednih pride do zmanjšanja volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti. Primernost za flebotomijo je bila opredeljena kot potrjena vrednost hematokrita >45 %, torej najmanj za 3 odstotne točke višjo vrednost hematokrita od izhodiščne ali potrjeno vrednost hematokrita >48 % (doseganje nižje vrednosti od obeh možnosti). Med ključnimi sekundarnimi cilji opazovanja sta bila delež bolnikov, ki dosežejo primarni cilj

opazovanja in pri katerih bolezen ne napreduje do konca 48. tedna, ter delež bolnikov, ki po 32 tednih dosežejo popolno hematološko remisijo.

V študiji je bil dosežen primarni cilj in v skupini z ruksolitinibom je večji delež bolnikov dosegel primarni sestavljeni cilj opazovanja in vsakega od obeh posameznih ciljev. V skupini z ruksolitinibom je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni odziv, statistično značilno večji (23 %) v primerjavi z deležem takih bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom (0,9 %) (p<0,0001). Urejeno vrednost hematokrita je doseglo 60 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 18,8 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom. Pri tem je zmanjšanje vranice za ≥35 % doseglo 40 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 0,9 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom (slika 1).

Dosežena sta bila tudi oba ključna sekundarna cilja opazovanja. Delež bolnikov, ki so dosegli popolno hematološko remisijo, je bil v skupini z ruksolitinibom 23,6 % v primerjavi z 8,0 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom (p=0,0013). Delež bolnikov, ki so dosegli ohranjen primarni odziv po 48. tednu, je bil v skupini z ruksolitinibom 20 %, v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom pa 0,9 % (p<0,0001).

Slika 1: Bolniki, ki so do 32. tedna dosegli primarni cilj opazovanja in vsakega od obeh posameznih ciljev



Obseg prisotnih simptomov bolezni so ocenjevali s pomočjo elektronskega dnevnika bolnika s skupno oceno simptomov (TSS – Total Symptom Score) na lestvici MPN-SAF, ki je obsegala 14 vprašanj. Po 32 tednih je med bolniki z ruksolitinibom 49 % bolnikov doseglo najmanj 50 % zmanjšanje obsega simptomov po lestvici TSS-14, 64 % pa po lestvici TSS-5, medtem ko je v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom tovrstni izboljšanji doseglo le 5 % oziroma 11 % bolnikov.

Zaznavanje koristi zdravljenja so ocenjevali z vprašalnikom Bolnikova globalna ocena razlike (PGIC – Patient Global Impression of Change). Med bolniki, ki so prejemali ruksolitinib, jih je 66 % navajalo izboljšanje že 4 tedne po začetku zdravljenja v primerjavi z 19 % bolnikov, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje. Tudi po 32 tednih zdravljenja je izboljšanje zaznalo več bolnikov v skupini z ruksolitinibom kot v kontrolni skupini (78 % v primerjavi s 33 %).

Nadaljnje analize podatkov iz študije RESPONSE za oceno trajanja odziva so opravili po 80 tednih in po 256 tednih po randomizaciji. Med 25 bolniki, ki so dosegli primarni odziv v 32. tednu, je do 80. tedna prišlo do napredovanja bolezni pri 3 bolnikih, do 256. tedna pa pri 6 bolnikih. Verjetnost za ohranjanje odziva od 32. tedna do 80. tedna je bila 92 %, za ohranjanje odziva do 256. tedna pa 74 %. (glejte preglednico 10).

Preglednica 10 Trajanje primarnega odziva v študiji RESPONSE

	do 32. tedna	do 80. tedna	do 256. tedna
primarni odziv dosežen v 32. tednu* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/s	n/s
bolniki z ohranjenim primarnim odzivom	n/s	22/25	19/25
verjetnost za ohranjanje primarnega odziva	n/s	92 %	74 %
* po kriterijih za primarni odziv sestavljenega cilja opazovanja: neprimernost za flebotomijo (urejena vrednost hematokrita) in zmanjšanje volumna vranice za ≥35 % od izhodiščne vrednosti n/s: navedba ni smiselna			

Drugo randomizirano, odprto, aktivno kontrolirano študijo faze 3b (študijo RESPONSE 2) so izvajali pri 149 bolnikih s pravo policitemijo, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje s hidroksiureo ali je niso prenašali, vendar niso imeli tipnega povečanja vranice. V študiji je bil dosežen primarni cilj opazovanja, ki je bil opredeljen kot delež bolnikov, ki dosežejo urejeno vrednost hematokrita (tako da niso več primerni za flebotomijo) do konca 28. tedna (62,2 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 18,7 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem). Dosežen je bil tudi ključni sekundarni cilj opazovanja, ki je bil opredeljen kot delež bolnikov, ki dosežejo popolno hematološko remisijo do konca 28. tedna (23,0 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 5,3 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravilom).

Bolezen presadka proti gostitelju
Uporabo ruksolitiniba so raziskovali v dveh randomiziranih odprtih multicentričnih študijah faze 3 z bolniki, ki so bili stari 12 let ali več in so imeli akutno bolezen presadka proti gostitelju (v študiji REACH2) ali kronično bolezen presadka proti gostitelju (v študiji REACH3) po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (alloSCT – allogeneic haematopoietic stem cell transplantation) in nezadostnem odzivu na zdravljenje s kortikosteroidi in/ali drugimi sistemskimi zdravili. Začetni odmerek ruksolitiniba je bil 10 mg dvakrat na dan.

Akutna bolezen presadka proti gostitelju
V študiji REACH2 so 309 bolnikov, ki so imeli na kortikosteroide neodzivno akutno bolezen presadka proti gostitelju stopnje II do IV, randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje ruksolitiniba ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja. Bolnike so stratificirali glede na izraženost akutne bolezni presadka proti gostitelju v času randomizacije. Neodzivnost na kortikosteroide so potrdili, če je pri bolniku prišlo do napredovanja bolezni po najmanj 3 dneh zdravljenja, če ni prišlo do odziva po 7 dneh zdravljenja ali v primeru neuspešnega postopnega zniževanja odmerka kortikosteroida.

Najboljše razpoložljivo zdravljenje je izbral raziskovalec za vsakega bolnika posamezno, vključevalo pa je protitimocitni globulin (ATG), zunajtelesno fotoferezo (ECP – extracorporeal photopheresis), mezenhimske stromalne celice (MSC), nizke odmerke metotreksata (MTX), mofetilmikofenolat (MMF), zaviralce mTOR kinaze (everolimus ali sirolimus), etanercept ali infliksimab.

Poleg ruksolitiniba ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja so bolniki lahko prejeli standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic, ki je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Ruksolitinib so dodali neprekinjenemu zdravljenju s kortikosteroidi in/ali zaviralci kalcinevrina, kot sta ciklosporin ali takrolimus, in/ali zdravljenju z lokalnimi ali inhalacijskimi kortikosteroidi v skladu s smernicami v posamezni ustanovi.

Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki, ki so za akutno bolezen presadka proti gostitelju prejeli eno predhodno sistemsko zdravljenje z zdravilom, ki ni bilo kortikosteroid ali zaviralec kalcinevrina. Poleg zdravljenja s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina so bolniki lahko nadaljevali z zdravljenjem z zdravilom, ki so ga predhodno prejemali zaradi akutne bolezni presadka proti gostitelju, če so to zdravilo prejemali za profilakso akutne bolezni presadka proti gostitelju (kar pomeni, da so ga začeli

prejemati pred postavitvijo diagnoze akutne bolezni presadka proti gostitelju) v skladu s splošno sprejeto zdravniško prakso.

Bolniki, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje, so po 28. dnevu lahko prešli na prejemanje ruksolitiniba, če so ustrezali naslednjim kriterijem:

- če na 28. dan niso dosegli odziva, ki je bil opredeljen za primarni cilj opazovanja (popolni odziv [CR – complete response] ali delni odziv [PR – partial response]),
- ALI je pri njih kasneje prišlo do izgube odziva in so ustrezali kriterijem za napredovanje bolezni, mešan odziv ali odsotnost odziva, zaradi česar so potrebovali novo dodatno sistemsko imunosupresivno zdravljenje za akutno bolezen presadka proti gostitelju,
- IN niso imeli znakov oziroma simptomov kronične bolezni presadka proti gostitelju.

Za bolnike z odzivom je bilo po obisku na 56. dan dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja ruksolitiniba.

Osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni ob izhodišču so bile primerljive med obema zdravljenima skupinama. Mediana starost bolnikov je bila 54 let (od 12 do 73 let). Med bolniki, ki so bili vključeni v študijo, je bilo 2,9 % adolescentnih bolnikov, 59,2 % bolnikov moškega spola in 68,9 % bolnikov bele rase. Pri večini vključenih bolnikov je bila osnovna bolezen maligna.

Izraženost akutne bolezni presadka proti gostitelju stopnje II so ugotavljali pri 34 % in 34 %, stopnje III pri 46 % in 47 % in stopnje IV pri 20 % in 19 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom oziroma v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Razlogi za opredelitev za nezadosten odziv na kortikosteroide pri bolnikih v skupini z ruksolitinibom in v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem so bili: i) nezmožnost doseganja odziva po 7 dneh zdravljenja s kortikosteroidi (46,8 % oziroma 40,6 %), ii) neuspešno postopno zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov (30,5 % oziroma 31,6 %) ali iii) napredovanje bolezni po 3 dneh zdravljenja (22,7 % oziroma 27,7 %).

Med vsemi bolniki sta bila v akutno bolezen presadka proti gostitelju najpogosteje zajeta naslednja organa: koža (54,0 %) in spodnji del prebavnega trakta (68,3 %). V skupini z ruksolitinibom je imelo akutno bolezen presadka proti gostitelju z zajetostjo kože (60,4 %) ali jeter (23,4 %) več bolnikov kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (koža: 47,7 % in jetra: 16,1 %).

Najpogosteje uporabljana predhodna sistemska zdravila za akutno bolezen presadka proti gostitelju so bili kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina (49,4 % v skupini z ruksolitinibomin 49,0 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem).

Primarni cilj opazovanja je bila celokupna stopnja odziva (ORR – overall response rate) na 28. dan, ki je bila opredeljena kot delež tistih bolnikov v vsaki od skupin, ki so dosegli popolni odziv ali delni odziv brez potrebe po dodatnem sistemskem zdravljenju zaradi zgodnjega napredovanja bolezni, mešanega odziva ali odsotnosti odziva glede na oceno raziskovalca po kriterijih, ki jih je postavil Harris s sod. (2016).

Ključni sekundarni cilj opazovanja je bil delež bolnikov, ki so dosegli popolni ali delni odziv na 28. dan in ohranili popolni ali delni odziv na 56. dan.

V študiji REACH2 je bil dosežen primarni cilj opazovanja. Celokupna stopnja odziva na 28. dan je bila v skupini z ruksolitinibom višja (62,3 %) kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (39,4 %). Razlika med obema skupinama je bila statistično značilna (stratificiran Cochrane-Mantel-Haenszelov test $p<0,0001$, dvostranski, razmerje obetov: 2,64; 95-odstotni IZ: 1,65, 4,22).

Tudi delež bolnikov s popolnim odzivom je bil v skupini z ruksolitinibom večji (34,4 %) kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (19,4 %).

Celokupna stopnja odziva na 28. dan je bila v skupini z ruksolitinibom 76 % pri bolezni presadka proti gostitelju stopnje II, 56 % pri bolezni presadka proti gostitelju stopnje III in 53 % pri bolezni presadka proti gostitelju stopnje IV, v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem pa 51 % pri bolezni presadka proti gostitelju stopnje II, 38 % pri bolezni presadka proti gostitelju stopnje III in 23 % pri bolezni presadka proti gostitelju stopnje IV.

Med bolniki brez odziva na 28. dan je prišlo do napredovanja bolezni pri 2,6 % v skupini z ruksolitinibom in pri 8,4 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Skupni rezultati so prikazani v preglednici 11.

Preglednica 11 Celokupna stopnja odziva na 28. dan v študiji REACH2

	Ruksolitinib N=154		**Najboljše razpoložljivo zdravljenje N=155**	
	n (%)	**95-odstotni IZ**	**n (%)**	**95-odstotni IZ**
celokupni odziv	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
razmerje obetov (95-odstotni IZ)	2,64 (1,65, 4,22)			
vrednost p (dvostranska)	p <0,0001			
popolni odziv	53 (34,4)		30 (19,4)	
delni odziv	43 (27,9)		31 (20,0)	

V študiji je bil dosežen sekundarni cilj opazovanja na osnovi podatkov primarne analize. Dolgotrajna stopnja celokupnega odziva na 56. dan je bila 39,6 % (95-odstotni IZ: 31,8, 47,8) v skupini z ruksolitinibom in 21,9 % (95-odstotni IZ: 15,7, 29,3) v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. Razlika med obema zdravljenima skupinama je bila statistično značilna (razmerje obetov: 2,38; 95-odstotni IZ: 1,43, 3,94; p=0,0007). Delež bolnikov s popolnim odzivom je bil 26,6 % v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 16,1 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. V celoti je 49 bolnikov (31,6 %), ki so bili sprva randomizirani v skupino z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem, prešlo v skupino z ruksolitinibom.

Kronična bolezen presadka proti gostitelju
V študiji REACH3 so 329 bolnikov, ki so imeli zmerno ali hudo na kortikosteroide neodzivno kronično bolezen presadka proti gostitelju, randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje ruksolitiniba ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja. Bolnike so stratificirali glede na izraženost kronične bolezni presadka proti gostitelju v času randomizacije. Neodzivnost na kortikosteroide so potrdili, če pri bolniku ni prišlo do odziva ali je prišlo do napredovanja bolezni po 7 dneh ali če je bolezen vztrajala 4 tedne ali je bilo postopno zniževanje odmerka kortikosteroida dvakrat neuspešno.

Najboljše razpoložljivo zdravljenje je izbral raziskovalec za vsakega bolnika posamezno, vključevalo pa je zunajtelesno fotoferezo, nizke odmerke metotreksata, mofetilmikofenolat, zaviralce mTOR kinaze (everolimus ali sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib ali ibrutinib.

Poleg ruksolitiniba ali najboljšega razpoložljivega zdravljenja so bolniki lahko prejeli standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic, ki je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Bolnikom je bilo dovoljeno nuditi neprekinjeno zdravljenje s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina, kot sta ciklosporin ali takrolimus, ter zdravljenje z lokalnimi ali inhalacijskimi kortikosteroidi v skladu s smernicami v posamezni ustanovi.

Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki, ki so za kronično boleznijo presadka proti gostitelju prejeli eno predhodno sistemsko zdravljenje z zdravilom, ki ni bilo kortikosteroid in/ali zaviralec kalcinevrina. Poleg zdravljenja s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina so bolniki lahko nadaljevali z zdravljenjem z zdravilom, ki so ga predhodno prejemali zaradi kronične bolezni presadka proti gostitelju, če so to zdravilo prejemali za profilakso kronične bolezni presadka proti gostitelju (kar pomeni, da so ga začeli prejemati pred postavitvijo diagnoze kronične bolezni presadka proti gostitelju) v skladu s splošno sprejeto zdravniško prakso.

Bolniki, ki so prejemali najboljše razpoložljivo zdravljenje, so na 169. dan in kasneje lahko prešli na prejemanje ruksolitiniba, in sicer zaradi napredovanja bolezni, mešanega ali nespremenjenega odziva, zaradi toksičnega delovanja najboljšega razpoložljivega zdravljenja ali zaradi izbruha kronične bolezni presadka proti gostitelju.

Ni znano, kakšna je učinkovitost pri bolnikih, pri katerih akutna bolezen presadka proti gostitelju preide v kronično brez postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov in kateregakoli sistemskega zdravila. Ni znano, kakšna je učinkovitost pri akutni ali kronični bolezni presadka proti gostitelju po infuziji limfocitov darovalca (DLI – donor lymphocyte infusion) in pri bolnikih, ki niso prenašali zdravljenja s steroidi.

Po obisku na 169. dan je bilo dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja ruksolitiniba.

Osnovne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile primerljive med obema zdravljenima skupinama. Mediana starost bolnikov je bila 49 let (od 12 do 76 let). Med bolniki, ki so bili vključeni v študijo, je bilo 3,6 % adolescentnih bolnikov, 61,1 % bolnikov moškega spola in 75,4 % bolnikov bele rase. Pri večini vključenih bolnikov je bila osnovna bolezen maligna.

Izraženost na kortikosteroide neodzivne kronične bolezni presadka proti gostitelju ob postavitvi diagnoze je bila primerljiva med obema zdravljenima skupinama: in sicer je bila zmerna pri 41 % in 45% ter huda pri 59 % in 55 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom oziroma v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Razlogi za opredelitev za nezadosten odziv na kortikosteroide pri bolnikih v skupini z ruksolitinibom in v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem so bili: i) nedoseganje odziva ali napredovanje bolezni po najmanj 7 dneh zdravljenja s kortikosteroidi v ekvivalentu 1 mg/kg/dan prednizona (37,6 % oziroma 44,5 %), ii) vztrajanje bolezni po 4 tednih odmerjanja 0,5 mg/kg/dan (35,2 % oziroma 25,6 %) ali iii) odvisnost od kortikosteroidov (27,3 % oziroma 29,9 %).

Med vsemi bolniki je bila koža zajeta pri 73 % bolnikov in pljuča pri 45 % bolnikov v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z zajetostjo kože pri 69 % bolnikov in pljuč pri 41 % bolnikov v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Najpogosteje uporabljana predhodna sistemska zdravila za kronično bolezen presadka proti gostitelju so bili kortikosteroidi samostojno (43 % v skupini z ruksolitinibom in 49 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem) in kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina (41 % v skupini z ruksolitinibom in 42 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem).

Primarni cilj opazovanja je bila celokupna stopnja odziva na 169. dan, ki je bila opredeljena kot delež tistih bolnikov v vsaki od skupin, ki so dosegli popolni odziv ali delni odziv brez potrebe po dodatnem sistemskem zdravljenju zaradi zgodnjega napredovanja bolezni, mešanega odziva ali odsotnosti odziva glede na oceno raziskovalca po kriterijih Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH – National Institutes of Health).

Ključni sekundarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez neuspeha (FFS – failure free survival), ki je sestavljen cilj opazovanja časa do dogodka in se nanaša na tistega izmed naslednjih dogodkov, ki se zgodi najprej i) poslabšanje ali ponovitev osnovne bolezni ali smrt zaradi osnovne bolezni, ii) smrt brez poslabšanja osnovne bolezni ali iii) dodajanje ali uvedba drugega sistemskega zdravljenja za kronično boleznijo presadka proti gostitelju.

V študiji REACH3 je bil dosežen primarni cilj opazovanja. V času primarne analize (presečni datum zbiranja podatkov: 8. maj 2020) je bila stopnja celokupnega odziva v 24. tednu višja v skupini z ruksolitinibom (49,7 %) kot v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (25,6 %). Razlika med obema zdravljenima skupinama je bila statistično značilna (stratificiran Cochrane-Mantel-Haenszelov test $p<0,0001$, dvostranski, razmerje obetov: 2,99; 95-odstotni IZ: 1,86, 4,80). Rezultati so prikazani v preglednici 12.

Med bolniki brez odziva na 169. dan je prišlo do napredovanja bolezni pri 2,4 % v skupini z ruksolitinibom in pri 12,8 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem.

Preglednica 12 Celokupna stopnja odziva na 169. dan v študiji REACH3

	Ruksolitinib N=165		**Najboljše razpoložljivo zdravljenje N=164**	
	n (%)	**95-odstotni IZ**	**n (%)**	**95-odstotni IZ**
celokupni odziv	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
razmerje obetov (95-odstotni IZ)	2,99 (1,86, 4,80)			
vrednost p (dvostranska)	p<0,0001			
popolni odziv	11 (6,7)		5 (3,0)	
delni odziv	71 (43,0)		37 (22,6)	

Rezultati ključnega sekundarnega cilja opazovanja preživetja brez neuspeha kažejo statistično značilno 63-odstotno zmanjšanje tveganja pri uporabi ruksolitiniba v primerjavi z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem (razmerje ogroženosti: 0,370; 95-odstotni IZ: 0,268, 0,510, p<0,0001). Po 6 mesecih je pri večini dogodkov za oceno preživetja brez neuspeha šlo za "dodajanje ali uvedbo drugega sistemskega zdravljenja za kronično bolezen presadka proti gostitelju" (verjetnost za ta dogodek je bila 13,4 % v skupini z ruksolitinibom in 48,5 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem). Rezultati za "poslabšanje osnovne bolezni" so bili 2,46 % v skupini z ruksolitinibom v primerjavi z 2,57 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem, za smrt brez poslabšanja osnovne bolezni (NRM – non-relapse mortality) pa 9,19 % v skupini z ruksolitinibom v primerjavi s 4,46 % v skupini z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem. V okviru podatkov, ki se nanašajo samo na smrt brez poslabšanja osnovne bolezni, niso opažali razlike v kumulativni incidenci med obema zdravljenima skupinama.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje ruksolitinib, za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja mielofibroze in prave policitemije Za pediatrične bolnike, stare več kot 2 leti, ki imajo bolezen presadka proti gostitelju, varnost in učinkovitost ruksolitiniba podpirajo rezultati randomiziranih študij faze 3 REACH2 in REACH3 in dveh odprtih študij faze 2 s po eno študijsko skupino REACH4 in REACH5 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Zasnova študije z eno samo študijsko skupino ne omogoča presoje, koliko k celotni učinkovitosti prispeva sam ruksolitinib.

Akutna bolezen presadka proti gostitelju
V študiji REACH4 so 45 pediatričnih bolnikov z akutno boleznijo presadka proti gostitelju stopnje II do IV zdravili z ruksolitinibom in kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina ali brez njih za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike ruksolitiniba. Bolniki so bili vključeni v 4 skupine glede na starost (skupina 1 [od ≥12 let do <18 let, N=18], skupina 2 [od ≥6 let do <12 let, N=12], skupina 3 [od ≥2 leti do <6 let, N=15] in skupina 4 [≥28 dni do <2 leti, N=0]). Preizkušali so naslednje odmerke: 10 mg dvakrat na dan v skupini 1, 5 mg dvakrat na dan v skupini 2 in 4 mg/m^2 dvakrat na dan v skupini 3, bolnike pa so zdravili 24 tednov ali do predčasne prekinitve zdravljenja. Ruksolitinib so bolnikom odmerjali bodisi v obliki 5-miligramskih tablet ali v obliki kapsul/peroralne raztopine pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 12 let.

V študijo so vključili bolnike, ki so imeli na kortikosteroide neodzivno ali predhodno nezdravljeno bolezen. Bolniki so bili opredeljeni kot neodzivni na kortikosteroide po kriterijih, veljavnih v posamezni ustanovi, ali po presoji zdravnika, če kriteriji v ustanovi niso bili opredeljeni. Pri tem so smeli bolniki poleg kortikosteroidov prejemati največ eno dodatno predhodno sistemsko zdravljenje za akutno bolezen presadka proti gostitelju. Bolniki so bili opredeljeni kot predhodno nezdravljeni, če za akutno bolezen presadka proti gostitelju niso prejemali nobenega predhodnega sistemskega zdravljenja (razen največ 72-urnega predhodnega sistemskega kortikosteroidnega zdravljenja z

metilprednizolonom ali ekvivalentom po začetku akutne bolezni presadka proti gostitelju). Poleg ruksolitiniba so bolniki lahko prejemali sistemske kortikosteroide in/ali zaviralce kalcinevrina (ciklosporin ali takrolimus) in lokalne kortikosteroide v skladu s smernicami v posamezni ustanovi. V študiji REACH4 je 40 bolnikov (88,9 %) sočasno prejemalo zaviralce kalcinevrina. Bolniki so lahko prejemali tudi standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi matičnih celic, ki je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Če na 28. dan niso opažali odziva na zdravljenje akutne bolezni presadka proti gostitelju, so morali ruksolitinib bolniku ukiniti.

Po obisku na 56. dan je bilo dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja ruksolitiniba.

62,2 % (n=28) bolnikov je bilo moškega spola, 37,8 % (n=17) pa ženskega. Pri skupno 27 bolnikih (60,0 %) je bila osnovna bolezen maligna, najpogosteje je šlo za levkemijo (26 bolnikov, 57,8 %). Izmed 45 pediatričnih bolnikov vključenih v študijo REACH4 jih je 13 (28,9 %) imelo predhodno nezdravljeno akutno bolezen presadka proti gostitelju, 32 (71,1 %) pa na kortikosteroide neodzivno akutno bolezen presadka proti gostitelju. Ob izhodišču so pri 64,4 % bolnikov ugotavljali izraženost akutne bolezni presadka proti gostitelju stopnje II, pri 26,7 % stopnje III in pri 8,9 % stopnje IV.

V študiji REACH4 je bila pri vseh bolnikih skupaj celokupna stopnja odziva na 28. dan (primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti) 84,4 % (90-odstotni IZ: 72,8, 92,5), pri čemer je popolni odziv doseglo 48,9 % bolnikov, delni odziv pa 35,6 % bolnikov. Glede na status pred zdravljenjem v študiji je bila pri bolnikih z na kortikosteroide neodzivno boleznijo stopnja celokupnega odziva na 28. dan 90,6 %.

V študiji REACH4 je bila pri vseh bolnikih skupaj stopnja dolgotrajnega odziva na 56. dan (ključni sekundarni cilj opazovanja), ki pomeni delež bolnikov, ki so do 28. dne dosegli popolni ali delni odziv in ohranili popolni oziroma delni odziv do 56. dne, 66,7 %, pri čemer je bila pri bolnikih z na kortikosteroide neodzivno boleznijo 68,8 %.

Kronična bolezen presadka proti gostitelju
V študiji REACH5 so 45 pediatričnih bolnikov z zmerno ali hudo kronično boleznijo presadka proti gostitelju zdravili z ruksolitinibom in kortikosteroidi skupaj z zaviralci kalcinevrina ali brez njih za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike ruksolitiniba. Bolniki so bili vključeni v 4 skupine glede na starost (skupina 1 [od ≥12 let do <18 let, N=22], skupina 2 [od ≥6 let do <12 let, N=16], skupina 3 [od ≥2 leti do <6 let, N=7] in skupina 4 [≥28 dni do <2 leti, N=0]). Preizkušali so naslednje odmerke: 10 mg dvakrat na dan v skupini 1, 5 mg dvakrat na dan v skupini 2 in 4 mg/m^2 dvakrat na dan v skupini 3, bolniki pa so prejeli 39 ciklov/156 tednov zdravljenja ali pa so zdravljenje prekinili predčasno. Ruksolitinib so bolnikom odmerjali bodisi v obliki 5-miligramskih tablet ali v obliki peroralne raztopine pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 12 let.

V študijo so vključili bolnike, ki so imeli na kortikosteroide neodzivno ali predhodno nezdravljeno bolezen. Bolniki so bili opredeljeni kot neodzivni na kortikosteroide po kriterijih, veljavnih v posamezni ustanovi, ali po presoji zdravnika, če kriteriji v ustanovi niso bili opredeljeni. Pri tem so smeli bolniki poleg kortikosteroidov prejemati dodatno predhodno sistemsko zdravljenje za kronično bolezen presadka proti gostitelju. Bolniki so bili opredeljeni kot predhodno nezdravljeni, če za kronično bolezen presadka proti gostitelju niso prejemali nobenega predhodnega sistemskega zdravljenja (razen največ 72-urnega predhodnega sistemskega kortikosteroidnega zdravljenja z metilprednizolonom ali ekvivalentom po začetku kronične bolezni presadka proti gostitelju). Poleg ruksolitiniba so bolniki še naprej lahko prejemali sistemske kortikosteroide in/ali zaviralce kalcinevrina (ciklosporin ali takrolimus) in lokalne kortikosteroide v skladu s smernicami v posamezni ustanovi. V študiji REACH5 je 23 bolnikov (51,1 %) sočasno prejemalo zaviralce kalcinevrina. Bolniki so lahko prejemali tudi standardno podporno oskrbo po alogenski presaditvi matičnih celic, ki je vključevala protimikrobna zdravila in transfuzije. Če na 169. dan niso opažali odziva na zdravljenje kronične bolezni presadka proti gostitelju, so morali ruksolitinib bolniku ukiniti.

Po obisku na 169. dan je bilo dovoljeno postopno zniževanje odmerjanja ruksolitiniba.

64,4 % (n=29) bolnikov je bilo moškega spola, 35,6 % (n=16) pa ženskega. 30 bolnikov (66,7 %) je imelo v predpresaditveni anamnezi osnovno maligno bolezen, najpogosteje je šlo za levkemijo (27 bolnikov, 60 %).

Izmed 45 pediatričnih bolnikov, vključenih v študijo REACH5, jih je 17 (37,8 %) imelo predhodno nezdravljeno kronično bolezen presadka proti gostitelju, 28 (62,2 %) pa na kortikosteroide neodzivno kronično bolezen presadka proti gostitelju. Hudo obliko bolezni je imelo 62,2 % bolnikov, zmerno pa 37,8 %. Pri enaintridesetih bolnikih (68,9 %) je šlo za prizadetost kože, pri osemnajstih (40 %) za prizadetost ust in pri štirinajstih (31,1 %) za prizadetost pljuč.

Pri vseh pediatričnih bolnikih v študiji REACH5 je bila celokupna stopnja odziva na 169. dan (primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti) 40 % (90-odstotni IZ: 27,7; 53,3), pri čemer je bila pri bolnikih z na kortikosteroide neodzivno boleznijo 39,3 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po Biofarmacevtskem sistemu klasifikacije (BCS – Biopharmaceutical Classification System) sodi ruksolitinib v 1. razred spojin z dobro permeabilnostjo, dobro topnostjo in hitrim raztapljanjem. V kliničnih študijah se je ruksolitinib po peroralnem vnosu hitro absorbiral in dosegel najvišjo koncentracijo (C_{max}) v plazmi približno 1 uro po odmerjanju. Po rezultatih študije masnega ravnovesja pri ljudeh je po peroralnem vnosu ruksolitiniba absorpcija ruksolitiniba oziroma njegovih presnovkov v pogojih prvega prehoda znašala 95 % ali več. Povprečna najvišja koncentracija (C_{max}) ruksolitiniba in skupna izpostavljenost ruksolitinibu (AUC) sta naraščali sorazmerno z višanjem enkratnih odmerkov od 5 do 200 mg. Po zaužitju ruksolitiniba skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob ni prišlo do klinično pomembnih sprememb farmakokinetičnih lastnosti ruksolitiniba. Pri odmerjanju skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob se je povprečna vrednost C_{max} zmerno znižala (za 24 %), medtem ko se povprečna vrednost AUC skorajda ni spremenila (povečala se je za 4 %).

Porazdelitev

Pri bolnikih z mielofibrozo in bolnikih s pravo policitemijo je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 75 litrov, pri adolescentnih in odraslih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju 67,5 litra, pri adolescentnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju pa 60,9 litra. Pri pediatričnih bolnikih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju in telesno površino (BSA – body surface area) manj kot 1 m^2 je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 30 litrov. *In vitro* se ruksolitinib pri koncentracijah, ki so klinično pomembne, v približno 97 % veže na beljakovine v plazmi, večinoma na albumine. Rezultati študije z avtoradiografijo celega telesa na podganah so pokazali, da ruksolitinib ne prehaja krvno-možganske pregrade.

Biotransformacija

Ruksolitinib se presnavlja zlasti s CYP3A4 (>50 %), del pa prispeva tudi CYP2C9. Pri človeku je v plazmi v največji meri prisotna matična učinkovina, ki predstavlja približno 60 % vseh z zdravilom povezanih snovi v krvnem obtoku. V plazmi sta prisotna dva glavna aktivna presnovka, ki predstavljata 25 % in 11 % AUC matične učinkovine. Ta dva presnovka izražata tudi od ene petine do ene polovice z encimi JAK povezane farmakološke aktivnosti matične učinkovine. Vsi aktivni presnovki skupaj prispevajo 18 % skupne farmakodinamične aktivnosti ruksolitiniba. Po podatkih študij *in vitro* ruksolitinib v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 in ni močan induktor CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Po *in vitro* podatkih ruksolitinib lahko zavira P-glikoprotein in BCRP.

Izločanje

Ruksolitinib se večinoma izloča s pomočjo metabolizma. Povprečen razpolovni čas izločanja ruksolitiniba je približno 3 ure. Pri zdravih odraslih osebah se je po enkratnem peroralnem odmerku s [^{14}C]-označenega ruksolitiniba ta večinoma izločil s pomočjo presnove, pri čemer se je 74 % radioaktivnih snovi izločilo z urinom, 22 % pa z blatom. Nespremenjena matična učinkovina je predstavljala manj kot 1 % vseh izločenih radioaktivnih snovi.

Linearnost/nelinearnost

Sorazmernost velikosti odmerka so dokazali v študijah tako enkratnih kot večkratnih odmerkov.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv starosti, spola ali rase
Po podatkih študij pri zdravih osebah niso opažali pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih ruksolitiniba glede na spol ali raso.

Populacijska farmakokinetika
Pri vrednotenju populacijske farmakokinetike pri bolnikih z mielofibrozo se ni pokazala nikakršna povezava med očistkom zdravila po peroralnem vnosu in starostjo ali raso bolnika. Pri bolnikih z mielofibrozo je predviden očistek po peroralnem vnosu pri ženskah znašal 17,7 l/h, pri moških pa 22,1 l/h, pri čemer je znašala interindividualna variabilnost 39 %. Pri bolnikih s pravo policitemijo je znašal očistek zdravila 12,7 l/h, pri čemer je znašala interindividualna variabilnost 42 %. Povezanosti med očistkom zdravila po peroralnem vnosu in spolom, starostjo ali raso bolnika pri oceni populacijske farmakokinetike bolnikov s pravo policitemijo niso opažali. Pri adolescentnih in odraslih bolnikih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju je bil očistek 10,4 l/h, pri adolescentnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju pa 7,8 l/h, interindividualna variabilnost je pri tem znašala 49 %. Pri pediatričnih bolnikih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju in telesno površino manj kot 1 m^2 je bil očistek med 6,5 in 7 l/h. Pri vrednotenju populacijske farmakokinetike pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju se ni pokazala nikakršna povezava med očistkom zdravila po peroralnem vnosu in spolom, starostjo ali raso bolnika. Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju je bila pri odmerjanju 10 mg dvakrat na dan izpostavljenost zdravilu večja pri bolnikih z majhno telesno površino. Pri bolnikih s telesno površino 1 m^2, 1,25 m^2 oziroma 1,5 m^2 je bila pričakovana povprečna vrednost izpostavljenosti (AUC) za 31 %, 22 % oziroma 12 % večja kot pri običajni odrasli osebi (1,79 m^2).

Pediatrična populacija
Farmakokinetični parametri ruksolitiniba pri pediatričnih bolnikih z mielofibrozo ali pravo policitemijo, starih <18 let, niso bili ugotovljeni.

Tako kot pri odraslih bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju se je tudi pri pediatričnih bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju ruksolitinib po peroralnem odmerjanju hitro absorbiral. Pri odmerjanju 5 mg dvakrat na dan otrokom, ki so bili stari med 6 in 11 let, je bila dosežena primerljiva izpostavljenost kot pri odmerjanju 10 mg dvakrat na dan pri mladostnikih in odraslih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju, kar potrjuje pristop prilagajanja odmerka za doseganje enakovredne izpostavljenosti, ki je bil uporabljen kot del predpostavke pri ekstrapolaciji. Pri otrocih, ki so stari med 2 in 5 let in imajo akutno ali kronično bolezen presadka proti gostitelju, je v skladu s pristopom prilagajanja odmerka za dosego enakovredne izpostavljenosti ustrezno odmerjanje 8 mg/m^2 dvakrat na dan.

Uporabe ruksolitiniba pri pediatričnih bolnikih z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju, starih manj kot 2 leti, niso ovrednotili, zato so za oceno izpostavljenosti pri teh bolnikih uporabili modeliranje, ki upošteva s starostjo povezane posebnosti pri mlajših bolnikih in temelji na podatkih odraslih bolnikov.

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize združenih podatkov pediatričnih bolnikov z akutno ali kronično boleznijo presadka proti gostitelju se očistek ruksolitiniba zmanjšuje z manjšanjem telesne površine. Po korekciji prispevka telesne površine drugi demografski dejavniki, kot so starost, telesna masa in indeks telesne mase, niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ruksolitinibu.

Okvara ledvic
Delovanje ledvic so določali po metodi Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) in glede na vrednost kreatinina v urinu. Po odmerjanju enkratnega odmerka 25 mg je bila izpostavljenost ruksolitinibu podobna pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic in pri osebah z normalno ledvično funkcijo. Vrednosti AUC presnovkov ruksolitiniba v plazmi pa so se zviševale z večjo izraženostjo ledvične okvare in so bile najizraziteje zvišane pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Ni znano, ali je povečana izpostavljenost presnovkom za bolnika lahko nevarna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo je priporočeno prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 4.2). Pri odmerjanju zdravila samo na dializne dni je izpostavljenost presnovkom manjša kot sicer, hkrati pa je manjši tudi farmakodinamični učinek zdravila, zlasti v dneh med dializnimi postopki.

Okvara jeter
Po odmerjanju enkratnega odmerka 25 mg pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter je bila povprečna vrednost AUC pri bolnikih z blago okvaro jeter višja za 87 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter za 28 % in pri tistih s hudo okvaro jeter za 65 % v primerjavi z vrednostjo pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo. Med vrednostjo AUC in stopnjo okvare jeter po lestvici Child-Pugh ni bilo jasne povezave. Pri bolnikih z okvaro jeter je bil končni razpolovni čas izločanja daljši kot pri zdravih kontrolah (4,1 do 5,0 ur v primerjavi z 2,8 ure). Pri bolnikih z okvaro jeter, ki imajo mielofibrozo ali pravo policitemijo, je priporočeno približno 50 % zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z boleznijo presadka proti gostitelju in okvaro jeter, ki ni povezana z boleznijo presadka proti gostitelju, je treba začetni odmerek ruksolitiniba znižati za 50 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ruksolitinib so ocenjevali v študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ter v študiji kancerogenega potenciala. V študijah s ponavljajočimi se odmerki so bili med tarčnimi organi, ki so povezani s farmakološkim delovanjem ruksolitiniba, kostni mozeg, periferna kri in limfatična tkiva. Pri psih so opažali okužbe, ki so navadno povezane z imunosupresijo. V telemetrični študiji na psih so opažali neželeno znižanje krvnega tlaka in sočasno zvišanje srčne frekvence, v respiratorni študiji na podganah pa so opažali neželeno zmanjšanje minutnega volumna srca. Mejne vrednosti koncentracije brez neželenih učinkov (na osnovi C_{max} nevezane učinkovine) so bile v študijah s psi 15,7-krat višje, v študijah s podganami pa 10,4-krat višje od najvišjega priporočenega odmerka 25 mg dvakrat na dan pri ljudeh. Pri ocenjevanju nevrofarmakološkega delovanja ruksolitiniba niso opažali nobenih učinkov.

V študijah na podganjih mladičih je odmerjanje ruksolitiniba vplivalo na rast in vrednosti kostnih parametrov. Zmanjšano rast kosti so opažali pri odmerjanju ≥5 mg/kg/dan, če so z odmerjanjem začeli 7. dan po rojstvu (kar je primerljivo z obdobjem novorojenčka pri človeku), in pri odmerjanju ≥15 mg/kg/dan, če so z odmerjanjem začeli 14. ali 21. dan po rojstvu (kar je primerljivo z obdobjem malčka v starosti od 1 do 3 let pri človeku). Pri podganah so pri odmerjanju ≥30 mg/kg/dan opisovali zlome in predčasno prenehanje zdravljenja, če so z odmerjanjem začeli 7. dan po rojstvu. Pri podganjih mladičih, pri katerih so z odmerjanjem začeli že 7. dan po rojstvu, je bila izpostavljenost učinkovini pri ravni odmerjanja brez pomembnih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level) na osnovi AUC 0,3-krat tolikšna kot pri odraslih bolnikih pri odmerjanju 25 mg dvakrat na dan, do zmanjšanja rasti kosti in do zlomov pa je prihajalo pri izpostavljenostih, ki so bile 1,5 oziroma 13-krat tolikšne kot pri odraslih bolnikih pri odmerjanju 25 mg dvakrat na dan. Ti učinki so bili večinoma bolj izraženi, če so z odmerjanjem začeli bolj zgodaj po rojstvu. Razen vpliva na razvoj kosti so bili učinki ruksolitiniba pri podganjih mladičih podobni kot pri odraslih podganah. Podganji mladiči so bolj občutljivi na toksično delovanje ruksolitiniba kot odrasle podgane.

V študijah na živalih je ruksolitinib zmanjšal telesno maso ploda in povečal pogostnost smrti zarodka po nidaciji. Pri podganah in kuncih niso opažali nobenih znakov teratogenega delovanja, vendar so bile meje izpostavljenosti zdravilu pri tem nizke v primerjavi z največjim kliničnim odmerkom, zato ti rezultati nimajo večjega pomena za uporabo pri ljudeh. Vpliva na plodnost niso opažali. V študiji razvoja v antenatalnem in postnatalnem obdobju so opažali nekoliko podaljšano trajanje gestacije, zmanjšano število mest za nidacijo in zmanjšano število skotenih mladičev. Pri mladičih so opažali manjšo povprečno telesno maso ob rojstvu in krajše obdobje zmanjšanega pridobivanja povprečne telesne mase. Pri doječih podganah so se ruksolitinib in/ali njegovi presnovki izločali v mleko v koncentraciji, ki je bila 13-krat višja od koncentracije v plazmi samic. Ruksolitinib ni bil mutagen ali klastogen. Ruksolitinib prav tako ni bil kancerogen v modelu Tg.rasH2 transgenskih miši.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon K30
natrijev karboksimetilškrob
hidroksipropilceluloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PCTFE/PVC-aluminijevi pretisni omoti ali perforirani pretisni omoti s posameznimi odmerki.

- Pakiranja, ki vsebujejo 14, 20, 56 ali 196 tablet, ali skupna pakiranja, ki vsebujejo 168 (3 pakiranja po 56) tablet v pretisnih omotih.
- Pakiranja, ki vsebujejo 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ali 196 × 1 tableto, ali skupna pakiranja, ki vsebujejo 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableto v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
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

Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
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

Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
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

Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMEZNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tablet.
Skupno pakiranje 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/007 168 (3 pakiranja po 56) tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/008 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

56 tablet. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.
56 × 1 tableta. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/007 56 tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
ruksolitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Logotip Zentiva

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED



PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA POSAMEZNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tablet.
Skupno pakiranje 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/017 168 (3 pakiranja po 56) tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/018 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

56 tablet. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.
56 × 1 tableta. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/017 56 tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
ruksolitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Logotip Zentiva

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED



PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA POSAMEZNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tablet.
Skupno pakiranje: 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/027 168 (3 pakiranja po 56) tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/028 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

56 tablet. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.
56 × 1 tableta. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/027 56 tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
ruksolitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Logotip Zentiva

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED



PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA POSAMEZNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet
20 tablet
56 tablet
196 tablet
14 × 1 tableta
20 × 1 tableta
56 × 1 tableta
196 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) tablet.
Skupno pakiranje: 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/037 168 (3 pakiranja po 56) tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/038 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg ruksolitiniba (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

56 tablet. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.
56 × 1 tableta. Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2076/037 56 tablet (skupno pakiranje)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 tableta (skupno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ruksolitinib Zentiva 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruksolitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Logotip Zentiva

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED





B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete
Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete
Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete
Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete
ruksolitinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu za uporabo so namenjene vam ali vašemu otroku, vendar bo v nadaljnjem besedilu samo oblika, ki se nanaša na "vas".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ruksolitinib Zentiva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ruksolitinib Zentiva
3. Kako jemati zdravilo Ruksolitinib Zentiva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ruksolitinib Zentiva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ruksolitinib Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva vsebuje učinkovino ruksolitinib.

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov s povečano vranico ali simptomi mielofibroze, ki je redka oblika krvnega raka.

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva uporabljamo tudi za zdravljenje odraslih bolnikov s pravo policitemijo, pri katerih ne pride do ustreznega odziva na zdravljenje s hidroksiureo ali je ne prenašajo.

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva uporabljamo tudi za zdravljenje:
- otrok, ki so stari 28 dni ali več, in odraslih z akutno boleznijo presadka proti gostitelju;
- otrok, ki so stari 6 mesecev ali več, in odraslih s kronično boleznijo presadka proti gostitelju.

Obstajata dve obliki bolezni presadka proti gostitelju: zgodnjo bolezen imenujemo akutna bolezen presadka proti gostitelju, ki se običajno razvije kmalu po presaditvi in lahko prizadene kožo, jetra in prebavila. Drugo obliko imenujemo kronična bolezen presadka proti gostitelju, ki se razvije kasneje, običajno nekaj tednov do nekaj mesecev po presaditvi. Kronična bolezen presadka proti gostitelju lahko prizadene skoraj vsak organ v telesu.

Kako deluje zdravilo Ruksolitinib Zentiva
Ena od značilnosti mielofibroze je povečanje vranice. Mielofibroza je bolezen kostnega mozga, pri kateri kostni mozeg začne nadomeščati brazgotinsko tkivo. V tako prizadetem kostnem mozgu ne more več nastajati dovolj normalnih krvnih celic, zato se izrazito poveča vranica. Z zaviranjem delovanja določenih encimov (ki jih imenujemo Janus kinaze ali angleško *Janus-Associated Kinases*) lahko zdravilo Ruksolitinib Zentiva pri bolnikih z mielofibrozo zmanjša velikost vranice in blaži simptome, kot so zvišana telesna temperatura, nočno znojenje, bolečine v kosteh in zmanjšanje telesne

mase. Zdravilo Ruksolitinib Zentiva lahko prispeva k zmanjševanju tveganja za resne krvne ali žilne zaplete.

Prava policitemija je bolezen kostnega mozga, pri kateri v kostnem mozgu nastaja preveč rdečih krvnih celic (eritrocitov). Pravimo, da je zaradi večjega števila eritrocitov kri bolj gosta. Zdravilo Ruksolitinib Zentiva lahko pri bolnikih s pravo policitemijo olajša simptome, zmanjša velikost vranice in količino eritrocitov, saj selektivno zavira encime z imenom Janus kinaze (JAK1 in JAK2) in s tem lahko zmanjša tveganje za resne krvne in žilne zaplete.

Bolezen presadka proti gostitelju je zaplet, ki se pojavi po presaditvi, kadar določene celice (celice T) iz presadka darovalca (npr. kostnega mozga) ne prepoznajo celic oziroma organov gostitelja in jih zato napadajo. S selektivnim zaviranjem encimov z imenom Janus kinaze (JAK1 in JAK2) zdravilo Ruksolitinib Zentiva zmanjša znake in simptome akutne in kronične oblike bolezni presadka proti gostitelju, kar omogoči zmanjšanje bolezni in preživetje presajenih celic.

Če vas zanima, kako zdravilo Ruksolitinib Zentiva deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ruksolitinib Zentiva

Skrbno se držite navodil svojega zdravnika. Lahko se razlikujejo od splošnih informacij v tem navodilu za uporabo.

Ne jemljite zdravila Ruksolitinib Zentiva
- če ste alergični na ruksolitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči ali dojite (glejte poglavje 2 “Nosečnost, dojenje in kontracepcija”).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Ruksolitinib Zentiva se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:
- imate kakršno koli okužbo. Okužbo bo verjetno treba ozdraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva.
- ste že kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki ima ali je imel tuberkulozo. Zdravnik bo morda pri vas izvedel preiskave, da ugotovi, ali imate tuberkulozo ali katero drugo okužbo.
- ste že kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa B.
- imate težave z ledvicami ali imate ali ste imeli kdaj prej težave z jetri, ker vam bo morda moral zdravnik predpisati drugačen odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva.
- ste že kdaj imeli raka, zlasti kožnega raka.
- imate ali ste kdaj imeli težave s srcem.
- ste stari 65 let ali več. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, imajo lahko povečano tveganje za težave s srcem, vključno s srčnim infarktom, in za nekatere vrste raka.
- ste kadilec ali ste kadili v preteklosti.

V času zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:
- se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, mrazenje ali drugi simptomi okužbe.
- kašljate daljše obdobje in pri tem izkašljujete izmeček s sledovi krvi, imate zvišano telesno temperaturo, se ponoči znojite in se vam zmanjšuje telesna masa (kar so lahko znaki tuberkuloze).
- se pri vas pojavi kateri od naslednjih simptomov ali če kdo od vaših bližnjih opazi, da se je pri vas pojavil kateri od naslednjih simptomov: zmedenost ali oteženo razmišljanje, motnje ravnotežja ali težave pri hoji, okornost, oteženo govorjenje, zmanjšana mišična moč oziroma šibkost na eni strani telesa, zamegljen vid in/ali izguba vida. To so lahko znaki resne možganske okužbe, zato vam bo zdravnik morda predlagal nadaljnje preiskave in spremljanje stanja.
- se vam razvije boleč kožni izpuščaj z mehurčki (to so znaki pasavca).
- imate kakršne koli spremembe na koži. V tem primeru bo potrebno nadaljnje opazovanje, saj so poročali o določenih vrstah kožnega raka (o nemelanomskem kožnem raku).

- opazite nenadno zadihanost ali oteženo dihanje, bolečine v prsih ali v zgornjem delu hrbta, otekanje nog ali rok, bolečine ali povečano občutljivost v nogi ali rdečino oziroma spremenjeno barvo noge ali roke, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah.

Otroci in mladostniki
To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let in imajo mielofibrozo ali pravo policitemijo, ker v tej starostni skupini uporaba ni bila preučevana.

Za zdravljenje v primeru bolezni presadka proti gostitelju je ruksolitinib mogoče uporabljati pri bolnikih, ki so stari 28 dni ali več. Bolniki, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, naj uporabijo drugo farmacevtsko obliko, ki je primerna za njihovo starost. Druga zdravila, ki vsebujejo ruksolitinib, so lahko na voljo v obliki peroralne raztopine.

Druga zdravila in zdravilo Ruksolitinib Zentiva

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. V času jemanja zdravila Ruksolitinib Zentiva ne smete začeti z jemanjem novega zdravila, ne da bi prej vprašali zdravnika, ki vam je predpisal zdravilo Ruksolitinib Zentiva. To vključuje zdravila, ki jih dobite na recept, zdravila, ki jih dobite brez recepta in zdravila rastlinskega izvora ali alternativna zdravila.

Posebno pomembno je, da poveste za zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin, saj bo morda moral zdravnik prilagoditi odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva:
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb:
  - zdravila za glivične okužbe (kot so ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol in vorikonazol),
  - antibiotiki za zdravljenje bakterijskih okužb (kot so klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin ali eritromicin),
  - zdravila za zdravljenje virusnih okužb, vključno z okužbo z virusom HIV/AIDS (kot so amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir),
  - zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (boceprevir, telaprevir).
- zdravilo za zdravljenje depresije (nefazodon).
- zdravili za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka (hipertenzije) in stiskanja, tiščanja ali bolečin za prsnico (kronične angine pektoris) (mibefradil ali diltiazem).
- zdravilo za zdravljenje zgage (cimetidin).
- zdravilo za zdravljenje bolezni srca (avasimib).
- zdravila, ki jih uporabljamo za preprečevanje epileptičnih napadov in krčev (fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital in drugi antiepileptiki).
- zdravili za zdravljenje tuberkuloze (rifabutin ali rifampicin).
- zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri zdravljenju depresije (šentjanževka (*Hypericum perforatum*)).

Posvetujte se z zdravnikom, če niste prepričani, ali zgoraj navedeno velja za vas.

Nosečnost, dojenje in kontracepcija

Nosečnost
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Med nosečnostjo ne jemljite zdravila Ruksolitinib Zentiva (glejte poglavje 2 »Ne jemljite zdravila Ruksolitinib Zentiva«).

Dojenje
- V času jemanja zdravila Ruksolitinib Zentiva ne dojite (glejte poglavje 2 »Ne jemljite zdravila Ruksolitinib Zentiva«). Posvetujte se z zdravnikom.

Kontracepcija
- Zdravljenje z zdravilom Ruksolitinib Zentiva ni priporočljivo za ženske, ki bi lahko zanosile in ki ne uporabljajo kontracepcije. Z zdravnikom se posvetujte, kako uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje zanositve v času zdravljenja z zdravilom Ruksolitinib Zentiva.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Ruksolitinib Zentiva zanosite, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Če ste po jemanju zdravila Ruksolitinib Zentiva omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva vsebuje laktozo in natrij
Zdravilo Ruksolitinib Zentiva vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Ruksolitinib Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Ruksolitinib Zentiva bo zdravnik izvajal krvne preiskave, da bo določil najustreznejši odmerek ter videl, kako se odzivate na zdravljenje in če ima zdravilo Ruksolitinib Zentiva neželene učinke. Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerjanje ali prekiniti zdravljenje. Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Ruksolitinib Zentiva bo zdravnik skrbno preverjal, ali imate morda katerega od znakov ali simptomov okužbe.

Mielofibroza
- Odrasli: Priporočeni začetni odmerek je 5 mg do 20 mg dvakrat na dan. Najvišji odmerek je 25 mg dvakrat na dan.

Prava policitemija
- Odrasli: Priporočeni začetni odmerek je 10 mg dvakrat na dan. Najvišji odmerek je 25 mg dvakrat na dan.

Bolezen presadka proti gostitelju
- Otroci, stari od 6 let do manj kot 12 let: Priporočeni začetni odmerek je 5 mg dvakrat na dan.
- Otroci, stari 12 let ali več, in odrasli: Priporočeni začetni odmerek je 10 mg dvakrat na dan.

Druga zdravila, ki vsebujejo ruksolitinib, so lahko na voljo v obliki peroralne raztopine za otroke, mlajše od 6 let, in za bolnike, ki imajo težave s požiranjem cele tablete.

Zdravilo Ruksolitinib Zentiva morate jemati vsak dan ob istem času, bodisi s hrano ali brez nje.

Zdravnik vam bo vedno natančno povedal, koliko tablet zdravila Ruksolitinib Zentiva morate vzeti.

Zdravljenje z zdravilom Ruksolitinib Zentiva morate nadaljevati, dokler vam tako svetuje zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva, kot bi smeli
Če pomotoma vzamete več zdravila Ruksolitinib Zentiva, kot vam je predpisal zdravnik, takoj obvestite zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ruksolitinib Zentiva
Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Ruksolitinib Zentiva, vzemite le naslednjega ob predvidenem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov zdravila Ruksolitinib Zentiva je blago do zmerno izraženih in večinoma izzvenijo po nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

Mielofibroza in prava policitemija

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Če pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj poiščite zdravniško pomoč, še preden vzamete naslednji odmerek po razporedu:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- kakršen koli znak krvavitve v želodcu ali črevesju, kot so črno ali krvavo blato ali bruhanje krvi
- nepričakovan pojav podplutbe in/ali krvavitve, neobičajna utrujenost, zadihanost med naporom ali v mirovanju, neobičajno bleda koža ali pogoste okužbe – kar so lahko simptomi bolezni krvi
- boleč kožni izpuščaj z mehurčki – kar so lahko simptomi pasovca (*herpes zoster*)
- zvišana telesna temperatura, mrazenje ali drugi znaki okužbe
- znižana koncentracija eritrocitov (*anemija*), znižana koncentracija levkocitov (*nevtropenija*) ali znižana koncentracija trombocitov (*trombocitopenija*)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):
- kakršen koli znak krvavitve v možganih, kot so nenadna sprememba stopnje zavesti, trdovraten glavobol, odrevenelost, mravljinčenje, šibkost ali paraliza

Drugi neželeni učinki
Drugi neželeni učinki vključujejo spodaj navedene. Če opažate te neželene učinke, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- zvišana raven holesterola ali maščob (lipidov) v krvi (*hipertrigliceridemija*)
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- omotičnost
- glavobol
- okužbe sečil
- povečanje telesne mase
- zvišana telesna temperatura, kašelj, oteženo ali boleče dihanje, piskajoče dihanje, bolečine v prsnem košu pri dihanju – kar so lahko simptomi pljučnice
- visok krvni tlak (*hipertenzija*), ki lahko povzroča tudi omotičnost in glavobol
- zaprtost (*obstipacija*)
- zvišana vrednost lipaze v krvi

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):
- znižano število vseh treh vrst krvnih celic: eritrocitov, levkocitov in trombocitov (*pancitopenija*)
- pogosti vetrovi (*flatulenca*)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):
- tuberkuloza
- ponovna aktivacija okužbe z virusom hepatitisa B (ki lahko povzroči porumenevanje kože in oči, temnorjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišanje telesne temperature in občutek slabosti s siljenjem na bruhanje ali bruhanje)

Bolezen presadka proti gostitelju

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Če pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj poiščite zdravniško pomoč, še preden vzamete naslednji odmerek po razporedu:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- znaki okužb z zvišano telesno temperaturo skupaj z naslednjimi znaki:
  - bolečine v mišicah, rdečina kože in/ali oteženo dihanje (*citomegalovirusna okužba*)
  - bolečine pri uriniranju (okužba sečil)
  - hiter srčni utrip, zmedenost in hitro dihanje (sepsa, ki je stanje, povezano z okužbo in vnetjem, razširjenim po celem telesu)
- pogoste okužbe, zvišana telesna temperatura, mrazenje, vnetje žrela ali razjede v ustih
- spontane krvavitve ali podplutbe – kar so lahko simptomi trombocitopenije, to je nizkega števila trombocitov

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- glavobol
- visok krvni tlak (*hipertenzija*)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, med drugim:
  - zvišana vrednost lipaze in/ali amilaze
  - zvišana vrednost holesterola
  - nenormalno delovanje jeter
  - zvišana vrednost encima iz mišic (zvišana vrednost kreatin kinaze v krvi)
  - zvišana vrednost kreatinina, encima, ki lahko pokaže, da ledvice ne delujejo tako, kot bi morale
  - nizko število vseh treh vrst krvnih celic: eritrocitov, levkocitov in trombocitov (*pancitopenija*)
- siljenje na bruhanje (*navzea*)
- utrujenost, izčrpanost, bleda koža – kar so lahko simptomi anemije, to je nizkega števila eritrocitov

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):
- zvišana telesna temperatura, bolečine v mišicah, boleče ali oteženo uriniranje, zamegljen vid, kašelj, prehlad ali oteženo dihanje – kar so lahko simptomi okužbe z virusom BK
- povečanje telesne mase
- zaprtost (*obstipacija*)

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ruksolitinib Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake “EXP”.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ruksolitinib Zentiva
Učinkovina zdravila Ruksolitinib Zentiva je ruksolitinib.
- Ena 5 mg tableta zdravila Ruksolitinib Zentiva vsebuje 5 mg ruksolitiniba.
- Ena 10 mg tableta zdravila Ruksolitinib Zentiva vsebuje 10 mg ruksolitiniba.
- Ena 15 mg tableta zdravila Ruksolitinib Zentiva vsebuje 15 mg ruksolitiniba.
- Ena 20 mg tableta zdravila Ruksolitinib Zentiva vsebuje 20 mg ruksolitiniba.

Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, povidon K 30, natrijev karboksimetilškrob, hidroksipropilceluloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Izgled zdravila Ruksolitinib Zentiva in vsebina pakiranja
Ruksolitinib Zentiva 5 mg tablete so bele do umazano bele, okrogle tablete, z vtisnjeno oznako “5” na eni strani in brez oznake na drugi, premera približno 7,5 mm.
Ruksolitinib Zentiva 10 mg tablete so bele do umazano bele, okrogle tablete, z vtisnjeno oznako “10” na eni strani in brez oznake na drugi, premera približno 9,3 mm.
Ruksolitinib Zentiva 15 mg tablete so bele do umazano bele, podolgovate tablete, z vtisnjeno oznako “15” na eni strani in brez oznake na drugi, širine približno 7 mm in dolžine približno 15,2 mm.
Ruksolitinib Zentiva 20 mg tablete so bele do umazano bele, podolgovate tablete, z vtisnjeno oznako “20” na eni strani in brez oznake na drugi, širine približno 7,4 mm in dolžine približno 16,5 mm.

Tablete Ruksolitinib Zentiva so na voljo v PVC/PCTFE/PVC-aluminijevih pretisnih omotih ali perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.
- Pakiranja, ki vsebujejo 14, 20, 56 ali 196 tablet, ali skupna pakiranja s 3 škatlami, od katerih vsaka vsebuje 56 tablet v pretisnih omotih.
- Pakiranja, ki vsebujejo 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ali 196 × 1 tableto, ali skupna pakiranja, ki vsebujejo 168 × 1 (3 pakiranja po 56 × 1) tableto v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih velikosti ali vrst pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Češka republika

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.