BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller 67,87 mg laktos (som monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller 135,74 mg laktos (som monohydrat).
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller 203,62 mg laktos (som monohydrat).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller 271,49 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
Vita till benvita, runda tabletter präglade med ”5” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en diameter på cirka 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
Vita till benvita, runda tabletter präglade med ”10” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en diameter på cirka 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
Vita till benvita, avlånga tabletter präglade med ”15” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en bredd på cirka 7 mm och en längd på cirka 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
Vita till benvita, avlånga tabletter präglade med ”20” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en bredd på cirka 7,4 mm och en längd på cirka 16,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myelofibros (MF)
Ruxolitinib Zentiva är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycytemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytemi-myelofibros.

Polycytemia vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva är avsett för behandling av vuxna patienter med polycytemia vera, som är resistenta eller intoleranta mot hydroxiurea.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

Akut GVHD
Ruxolitinib Zentiva är avsett för behandling av vuxna och pediatriska patienter från 28 dagars ålder och äldre med akut GVHD, som har otillräckligt svar på kortikosteroider eller andra systemiska behandlingar (se avsnitt 5.1).

Kronisk GVHD
Ruxolitinib Zentiva är avsett för behandling av vuxna och pediatriska patienter från 6 månaders ålder och äldre med kronisk GVHD, som har otillräckligt svar på kortikosteroider eller andra systemiska behandlingar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Ruxolitinib Zentiva ska endast sättas in av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Ruxolitinib Zentiva påbörjas.

Fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, ska göras varannan till var fjärde vecka till dess att doserna av Ruxolitinib Zentiva har stabiliserats, och därefter på klinisk indikation (se avsnitt 4.4).

Dosering

Startdos
Myelofibros (MF)
Den rekommenderade startdosen av Ruxolitinib Zentiva vid MF baseras på trombocyttal (se tabell 1):

Tabell 1 Startdoser vid myelofibros

Trombocyttal	**Startdos**
Mer än 200 × 10^9/L	20 mg två gånger dagligen
100 till 200 × 10^9/L	15 mg två gånger dagligen
75 till mindre än 100 × 10^9/L	10 mg två gånger dagligen
50 till mindre än 75 × 10^9/L	5 mg två gånger dagligen

Polycytemia vera (PV)
Rekommenderad startdos av Ruxolitinib Zentiva vid PV är 10 mg två gånger dagligen.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)
Rekommenderad startdos av Ruxolitinib Zentiva vid akut och kronisk GVHD baseras på patientens ålder (se tabell 2 och 3):

Tabell 2 Startdos vid akut GVHD

Åldersgrupp	**Startdos**
Från 12 år och uppåt	10 mg två gånger dagligen
Från 6 år upp till yngre än 12 år	5 mg två gånger dagligen
Från 28 dagar upp till yngre än 6 år	8 mg/m^2 två gånger dagligen

Tabell 3 Startdos vid kronisk GVHD

Åldersgrupp	**Startdos**
Från 12 år och uppåt	10 mg två gånger dagligen
Från 6 år upp till yngre än 12 år	5 mg två gånger dagligen
Från 6 månader upp till yngre än 6 år	8 mg/m^2 två gånger dagligen

Dessa startdoser vid GVHD kan ges som tabletter till patienter som kan svälja tabletter hela.

Ruxolitinib Zentiva tabletter är inte lämpliga för patienter som inte kan svälja tabletter hela eller för barn under 6 års ålder. Andra läkemedelsformer kan finnas tillgängliga under andra varunamn för patienter som inte kan svälja tabletter hela. Se produktinformationen för den aktuella läkemedelsformen för anvisningar om startdos.

Ruxolitinib Zentiva kan läggas till kortikosteroider och/eller kalcineurinhämmare (CNI).

Dosändringar
Dosen kan titreras på basis av effekt och säkerhet.

Myelofibros och polycytemia vera
Om effekten anses vara otillräcklig och blodkroppsantalet är tillräckligt, kan doserna ökas med maximalt 5 mg två gånger dagligen, upp till den maximala dosen 25 mg två gånger dagligen.

Startdosen ska inte ökas under de första fyra veckorna av behandlingen och därefter inte oftare än med två veckors intervall.

Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under 50 × 10^9/L eller absoluta neutrofiltal under 0,5 × 10^9/L. Vid PV, ska behandlingen också avbrytas när hemoglobinvärdet är under 80 g/L. När blodkroppsantalet åter ligger över dessa nivåer, kan behandlingen återupptas med 5 mg två gånger dagligen med gradvis dosökning baserad på noggrann övervakning i form av fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar.

I syfte att undvika doseringsavbrott på grund av trombocytopeni ska dossänkning övervägas om trombocyttalet sjunker under behandlingen enligt tabell 4.

Tabell 4 Dosrekommendation för MF-patienter med trombocytopeni

	Dos vid tidpunkten för trombocytfall				
	25 mg två gånger dagligen	20 mg två gånger dagligen	15 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen
Trombocyttal	**Ny dos**				
100 till <125 × 10^9/L	20 mg två gånger dagligen	15 mg två gånger dagligen	Ingen förändring	Ingen förändring	Ingen förändring

75 till <100 × 10^9/L	10 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	Ingen förändring	Ingen förändring
50 till <75 × 10^9/L	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	Ingen förändring
Mindre än 50 × 10^9/L	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott

Vid PV, ska dosreduktion också övervägas om hemoglobinvärdet sjunker under 120 g/L och rekommenderas om det sjunker under 100 g/L.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)
Dosreduktioner och tillfälliga avbrott av behandlingen kan behövas hos GVHD-patienter med trombocytopeni, neutropeni eller förhöjt totalbilirubin efter rutinmässig stödjande behandling inklusive tillväxtfaktorer, antiinfektionsterapier och transfusioner. En minskning av dosnivån med ett steg rekommenderas (10 mg två gånger dagligen till 5 mg två gånger dagligen eller 5 mg två gånger dagligen till 5 mg en gång dagligen). Hos patienter som inte kan tolerera Ruxolitinib Zentiva i en dos på 5 mg en gång dagligen ska behandlingen avbrytas. Detaljerade doseringsrekommendationer finns i tabell 5.

Tabell 5 Doseringsrekommendationer under behandling med ruxolitinib för GVHD-patienter med trombocytopeni, neutropeni eller förhöjt totalbilirubin

Laboratorieparameter	**Doseringsrekommendation**
Trombocytantal <20 × 10^9/L	Minska dosen av Ruxolitinib Zentiva med en dosnivå. Om trombocytantalet ≥20 × 10^9/L inom sju dagar kan dosen ökas till initial dosnivå, annars bibehålls reducerad dos.
Trombocytantal <15 × 10^9/L	Gör behandlingsavbrott med Ruxolitinib Zentiva tills trombocytantalet ≥20 × 10^9/L, fortsätt sedan med en lägre dosnivå.
Absolut neutrofilantal (ANC) ≥0,5 × 10^9/L to <0,75 × 10^9/L	Minska dosen av Ruxolitinib Zentiva med en dosnivå. Fortsätt med initial dosnivå om ANC >1 × 10^9/L.
Absolut neutrofilantal <0,5 × 10^9/L	Gör behandlingsavbrott med Ruxolitinib Zentiva tills ANC >0,5 × 10^9/L, fortsätt sedan med en lägre dosnivå. Om ANC >1 × 10^9/L kan doseringen återupptas vid initial dosnivå.
Förhöjt totalbilirubin som inte orsakats av GVHD (ingen GVHD i levern)	>3,0 till 5,0 × övre normalvärdet (upper limit of normal, ULN): Fortsätt dosen av Ruxolitinib Zentiva med en lägre dosnivå tills ≤3,0 × ULN.
	>5,0 till 10,0 × ULN: Gör behandlingsavbrott med Ruxolitinib Zentiva upp till 14 dagar tills totalbilirubin ≤3,0 × ULN. Om totalbilirubin ≤3,0 × ULN kan doseringen återupptas vid aktuell dos. Om inte ≤3,0 × ULN efter 14 dagar, återuppta med en lägre dosnivå.
	>10,0 × ULN: Gör behandlingsavbrott med Ruxolitinib Zentiva tills totalbilirubin ≤3,0 × ULN, fortsätt sedan med en lägre dosnivå.
Förhöjt totalbilirubin som orsakats av GVHD (GVHD i levern)	>3,0 × ULN: Fortsätt med dosen av Ruxolitinib Zentiva med en lägre dosnivå tills totalbilirubin är ≤3,0 × ULN.

Dosjustering vid samtidig behandling med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9/3A4
När ruxolitinib administreras med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9 och CYP3A4-enzymer (t.ex. flukonazol) ska enhetsdosen av ruxolitinib, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 % (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig användning av ruxolitinib med flukonazol i högre doser än 200 mg dagligen ska undvikas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion
Ingen specifik dosjustering behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska den rekommenderade startdosen, baserad på trombocyttalet för MF-, PV- och GVHD-patienter, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Patienten ska övervakas noga med avseende på säkerhet och effekt under behandling med ruxolitinib (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsad mängd data som kan utgöra grund för bestämning av de bästa doseringsalternativen för patienter med terminal njursjukdom (end-stage renal disease, ESRD) som står på hemodialys. Farmakokinetiska/farmakodynamiska simuleringar baserade på tillgängliga data för denna population tyder på att startdosen för MF-patienter med ESRD på hemodialys är en enda dos av 15 till 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum, som administreras efter dialys och endast på dagen för hemodialys. En enda dos av 15 mg rekommenderas för MF-patienter med trombocyttal 100×10^9/L till 200×10^9/L. En enda dos av 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum rekommenderas för MF-patienter med trombocyttal på $>200 \times 10^9$/L. Efterföljande doser (engångsadministrering eller två doser om 10 mg, som ges med 12 timmars mellanrum) ska administreras endast på hemodialysdagar efter varje dialyssession.

Den rekommenderade startdosen för PV-patienter med ESRD på hemodialys är en engångsdos på 10 mg eller två doser om 5 mg givet med 12 timmars mellanrum, som ska administreras efter dialys och endast på dagen för hemodialys. Dessa doseringsrekommendationer baseras på simuleringar och eventuella dosändringar vid ESRD ska följas genom en noggrann övervakning av säkerhet och effekt hos enskilda patienter. Det finns inga data tillgängliga för dosering till patienter som står på peritonealdialys eller kontinuerlig venovenös hemofiltration (se avsnitt 5.2).
Det finns inga data för GVHD-patienter med ESRD.

Nedsatt leverfunktion
Hos MF-patienter med leverfunktionsnedsättning av någon grad ska den rekommenderade startdosen, baserad på trombocyttalet, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Efterföljande doser ska justeras på basis av noggrann övervakning av säkerhet och effekt. Den rekommenderade startdosen är 5 mg två gånger dagligen för PV-patienter. Dosen av ruxolitinib kan titreras för att minska risken för cytopeni (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med mild, måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning som inte är relaterad till GVHD, ska startdosen av ruxolitinib minskas med 50 % (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med leverpåverkan av GVHD och en ökning av totalbilirubin till $>3 \times$ ULN, ska blodvärden övervakas oftare för toxicitet och en dosminskning med en dosnivå rekommenderas.

Äldre patienter (≥65 år)
Ingen ytterligare dosjustering rekommenderas för äldre patienter.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för ruxolitinib för barn och ungdomar i åldern upp till 18 år med MF och PV har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Avbrytande av behandling
Behandlingen av MF och PV kan fortsätta så länge nytta-riskförhållandet är positivt. Emellertid, behandlingen ska avbrytas efter 6 månader om det inte skett någon minskning i mjältstorleken eller förbättring av symtomen efter påbörjad behandling.

Det rekommenderas att, för patienter som har uppvisat en viss grad av klinisk förbättring, behandlingen med ruxolitinib avbryts om de upprätthåller en ökning i längden på deras mjälte med 40 % jämfört med utgångsvärdet (ungefär motsvarande en 25 % ökning i mjältens volym) och de

inte längre har en påtaglig förbättring av sjukdomsrelaterade symtom.

Vid GVHD kan nedtrappning av dosen Ruxolitinib Zentiva övervägas hos patienter med svar och efter att ha avbrutit behandling med kortikosteroider. En dosreduktion på 50 % av dosen Ruxolitinib Zentiva varannan månad rekommenderas. Om tecken eller symtom på GVHD återkommer under eller efter nedtrappningen av dosen Ruxolitinib Zentiva, ska återupptrappning av behandlingen övervägas.

Administreringssätt

Ruxolitinib Zentiva tas oralt, med eller utan mat.

Om en dos glöms bort, ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos som vanligt enligt ordinationen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

Behandling med ruxolitinib kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Ruxolitinib Zentiva påbörjas. Behandlingen ska avbrytas hos MF-patienter vid trombocyttal under 50×10^9/L eller absoluta neutrofiltal under $0,5 \times 10^9$/L (se avsnitt 4.2).

Det har observerats att MF-patienter med lågt trombocyttal ($<200 \times 10^9$/L) vid behandlingsstart är mer benägna att utveckla trombocytopeni under behandlingen.

Trombocytopeni är i allmänhet reversibel och hanteras vanligen med dossänkning eller tillfällig utsättning av ruxolitinib (se avsnitt 4.2 och 4.8). Trombocyttransfusioner kan emellertid krävas på klinisk indikation.

Patienter som utvecklar anemi kan behöva blodtransfusion. Dosändringar eller avbrott för patienter som utvecklar anemi kan också behöva övervägas.

Patienter med en hemoglobinnivå under 100 g/L i början av behandlingen har en högre risk att utveckla en hemoglobinnivå under 80 g/L under behandlingen, jämfört med patienter med högre initial hemoglobinnivå (79,3 % mot 30,1 %). Tätare kontroll av hematologiska parametrar och av kliniska tecken och symtom på ruxolitinib-relaterade biverkningar, rekommenderas för patienter med ett initialt hemoglobinvärde under 100 g/L.

Neutropeni (absolut neutrofiltal <500) var i allmänhet reversibel och hanterades med tillfällig utsättning av ruxolitinib (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Fullständig blodkroppsräkning ska göras på klinisk indikation och dosen justeras efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Infektioner

Allvarliga bakterie-, mykobakterie-, svamp- och virusinfektioner och andra opportunistiska infektioner har förekommit hos patienter som behandlats med ruxolitinib. Patienterna ska bedömas för risken att utveckla allvarliga infektioner. Läkare ska noga observera patienter som får Ruxolitinib Zentiva med

avseende på tecken och symtom på infektioner och omgående sätta in lämplig behandling. Behandling med Ruxolitinib Zentiva ska inte sättas in förrän aktiva, allvarliga infektioner har läkt ut.

Tuberkulos har rapporterats hos patienter som fått ruxolitinib. Innan behandlingen påbörjas, ska patienten undersökas för aktiv och inaktiv (”latent”) tuberkulos, enligt lokala rekommendationer. Detta kan innefatta anamnes, tidigare möjlig kontakt med tuberkulos och/eller lämplig screening t.ex. lungröntgen, tuberkulintest och/eller interferon-gammabaserade blodtest (IGRA), som tillämpligt. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa tuberkulintestresultat, speciellt hos patienter som är svårt sjuka eller immunsupprimerade.

Hepatit B-virusbelastningsökning (HBV DNA-titer), med och utan tillhörande förhöjningar av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, har rapporterats hos patienter med kroniska HBV-infektioner som tar ruxolitinib. Det rekommenderas att screena för HBV innan behandling med Ruxolitinib Zentiva påbörjas. Patienter med kronisk HBV-infektion ska behandlas och övervakas i enlighet med kliniska riktlinjer.

Herpes zoster

Läkaren ska informera patienten om tidiga tecken och symtom på herpes zoster, och upplysa om att behandling ska sökas så tidigt som möjligt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid behandling med ruxolitinib. Läkare ska vara särskilt uppmärksamma på symtom som tyder på PML som patienten själv kanske inte noterar (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom eller tecken). Patienter ska övervakas med avseende på nya eller förvärrade symtom eller tecken, och om sådana symtom/tecken uppstår ska remiss till neurolog och relevanta diagnostiska åtgärder för PML övervägas. Om PML misstänks måste fortsatt dosering avbrytas tills man kan utesluta PML.

Blodfettsrubbningar/-förhöjningar

Behandling med Ruxolitinib Zentiva har förknippats med ökningar av lipidparametrar inkluderande totalkolesterol, high-density lipoprotein- (HDL) kolesterol, low-density lipoprotein- (LDL) kolesterol och triglycerider. Övervakning av lipidnivåer och behandling av dyslipidemi enligt kliniska riktlinjer rekommenderas.

Allvarliga kardiovaskulära händelser (major adverse cardiac event, MACE)

I en stor randomiserad, kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av MACE, definierat som kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

MACE har rapporterats hos patienter som fått ruxolitinib. Innan behandling med Ruxolitinib Zentiva påbörjas eller vid fortsatt behandling, ska fördelarna och riskerna för den enskilda patienten beaktas, särskilt hos patienter som är 65 år och äldre, patienter som är rökare eller som tidigare har rökt länge och hos patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer.

Trombos

I en stor randomiserad, kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en dosberoende högre frekvens av venösa tromboemboliska händelser (VTE) inklusive djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE), med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) är händelser som har rapporterats hos patienter som fått ruxolitinib. Hos patienter med MF och PV som behandlats med ruxolitinib i kliniska studier var frekvensen av tromboemboliska händelser liknande hos ruxolitinib- och kontrollbehandlade patienter.

Innan behandling med Ruxolitinib Zentiva påbörjas eller fortsätter, ska fördelarna och riskerna för den enskilda patienten övervägas, särskilt hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer (se även avsnitt 4.4 ”Allvarliga kardiovaskulära händelser (major adverse cardiac event, MACE)”).

Patienter med symtom på trombos ska utvärderas omedelbart och behandlas på lämpligt sätt.

Andra primära maligniteter

I en stor randomiserad, kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av maligniteter, särskilt lungcancer, lymfom och icke-melanom hudcancer (NMSC), med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Lymfom och andra maligniteter har rapporterats hos patienter som fått JAK-hämmare, inklusive ruxolitinib.

Icke-melanom hudcancer (NMSC), inklusive basalcellskarcinom, skivepitelkarcinom och Merkelcellskarcinom, har rapporterats hos patienter som behandlats med ruxolitinib. De flesta av MF-och PV-patienterna hade en historia av utökad behandling med hydroxiurea och tidigare NMSC eller premaligna hudskador. Regelbunden hudundersökning rekommenderas för patienter som löper ökad risk för hudcancer.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion
Startdosen av Ruxolitinib Zentiva ska sänkas hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning. För patienter med terminal njursjukdom som står på hemodialys ska startdosen för MF-patienter baseras på trombocyttalet för MF-patienter, medan den rekommenderade startdosen är en engångsdos på 10 mg för PV-patienter (se avsnitt 4.2). Efterföljande doser (engångsdos på 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum för MF-patienter; engångsdos på 10 mg eller två doser av 5 mg givet med 12 timmars mellanrum för PV-patienter) ska administreras endast på hemodialysdagar efter varje dialysbehandling. Ytterligare dosändringar ska göras under noggrann övervakning av säkerhet och effekt. Hos patienter med GVHD och gravt nedsatt njurfunktion ska startdosen av Ruxolitinib Zentiva sänkas med cirka 50 % (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Startdosen av Ruxolitinib Zentiva ska sänkas med cirka 50 % hos MF- och PV-patienter med leverfunktionsnedsättning. Ytterligare dosändringar ska baseras på läkemedlets säkerhet och effekt. Hos patienter med GVHD och med nedsatt leverfunktion som inte är relaterad till GVHD ska startdosen av Ruxolitinib Zentiva minskas med cirka 50 % (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Om leverfunktionsnedsättning diagnostiseras under behandling med ruxolitinib ska fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, göras minst varje till varannan vecka under de första 6 behandlingsveckorna med ruxolitinib och därefter, när leverfunktionen och blodkroppstalen har stabiliserats, på klinisk indikation.

Interaktioner

Om Ruxolitinib Zentiva ska administreras samtidigt med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9- och CYP3A4-enzymer (t.ex. flukonazol), ska enhetsdosen av Ruxolitinib Zentiva sänkas med cirka 50 % och administreras två gånger dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.5). Tätare kontroller (t.ex. två gånger i veckan) av hematologiska parametrar och kliniska tecken och

symtom på ruxolitinibrelaterade biverkningar rekommenderas vid behandling med en stark CYP3A4-hämmare dubbla hämmare av CYP2C9 och CYP3A4-enzymer.

Samtidig användning av cytoreduktiva behandlingar med ruxolitinib var associerad med hanterbara cytopenier (se avsnitt 4.2 för dosändringar vid cytopenier).

Utsättningseffekter

Efter avbrott eller utsättning av Ruxolitinib Zentiva kan symtom på MF återkomma över en period om cirka en vecka. Det har förekommit fall där patienter som har slutat ta ruxolitinib har upplevt allvarliga biverkningar, särskilt i samband med akut tillstötande sjukdom. Det är inte klarlagt om abrupt utsättning av ruxolitinib har bidragit till dessa händelser. Om det inte är nödvändigt att avbryta behandlingen abrupt, kan nedtrappning av dosen av Ruxolitinib Zentiva övervägas, även om nyttan med nedtrappning inte är belagd.

Hjälpämnen med känd effekt

Ruxolitinib Zentiva innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ruxolitinib elimineras genom metabolism, som katalyseras av CYP3A4 och CYP2C9. Således kan läkemedel som hämmar dessa enzymer ge upphov till ökad exponering av ruxolitinib.

Interaktioner som leder till dossänkning av ruxolitinib

CYP3A4-hämmare
Starka CYP3A4-hämmare (såsom, men inte begränsat till, boceprevir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol)
Hos friska studiedeltagare ledde samtidig administrering av ruxolitinib (10 mg enkeldos) och en stark CYP3A4-hämmare, ketokonazol, till att C_{max} och AUC för ruxolitinib ökade med 33 % respektive 91 % jämfört med när ruxolitinib gavs ensamt. Vid samtidig administrering av ketokonazol ökade halveringstiden från 3,7 till 6,0 timmar.

När ruxolitinib administreras med starka CYP3A4-hämmare ska den två gånger dagligen administrerade enhetsdosen av ruxolitinib sänkas med cirka 50 %.

Patienten ska övervakas noga (t.ex. två gånger i veckan) för cytopenier och dosen titreras på basis av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2).

Dubbla CYP2C9- och CYP3A4- hämmare
Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av ruxolitinib (10 mg engångsdos) med en hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4, flukonazol, i Cmax och AUC för ruxolitinib som var 47 % respektive 232 % högre än hos ruxolitinib enbart.

En 50 % dosreduktion ska övervägas vid användning av läkemedel som är dubbla hämmare av CYP2C9- och CYP3A4-enzymer (t.ex. flukonazol). Undvik samtidig användning av ruxolitinib med flukonazol i högre doser än 200 mg dagligen.

Enzyminducerare

CYP3A4-inducerare (såsom, men inte begränsat till, avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), johannesört (Hypericum perforatum))
Patienten ska övervakas noga och dosen titreras på basis av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2).

Hos friska studiedeltagare som gavs ruxolitinib (50 mg enkeldos) efter den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg daglig dos i 10 dagar) minskade AUC för ruxolitinib med 70 % jämfört med efter administrering av ruxolitinib ensamt. Exponeringen för aktiva metaboliter av ruxolitinib var oförändrad. Totalt sett var ruxolitinibs farmakodynamiska aktivitet liknande, vilket tyder på CYP3A4-inducering resulterade i minimal effekt på farmakodynamiken. Detta skulle dock kunna vara relaterat till den höga dos av ruxolitinib som resulterade i farmakodynamiska effekter nära Emax. Det är möjligt att hos den enskilda patienten, behövs en ökning av den dos av ruxolitinib som krävs när behandling inleds med en stark enzyminducerare.

Övriga interaktioner som ska anses påverka ruxolitinib

Lindriga eller måttliga CYP3A4-hämmare (såsom, men inte begränsat till, ciprofloxacin, erytromycin, amprenavir, atazanavir, cimetidin)
Hos friska studiedeltagare ledde samtidig administrering av ruxolitinib (10 mg enkeldos) och erytromycin 500 mg två gånger dagligen i fyra dagar till att Cmax och AUC för ruxolitinib ökade med 8 % respektive 27 % jämför med än när ruxolitinib gavs ensamt.

Ingen dosjustering rekommenderas när ruxolitinib administreras samtidigt med lindriga eller måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin). Emellertid, patienten ska övervakas noga med avseende på cytopenier när behandling med en måttlig CYP3A4-hämmare påbörjas.

Effekter av ruxolitinib på andra läkemedel

Substanser som transporteras av P-glykoprotein eller andra transportproteiner
Ruxolitinib kan hämma P-glykoprotein och breast cancer resistance protein (BCRP) i tarmen. Detta kan resultera i ökad systemisk exponering av substrat för dessa transportproteiner, såsom dabigatranetexilat, ciklosporin, rosuvastatin och eventuellt digoxin. Terapeutisk övervakning (TDM) eller klinisk övervakning rekommenderas av den påverkade substansen.

Det är möjligt att den potentiella hämningen av P-gp och BCRP i tarmen kan minimeras om tiden mellan administrationerna hålls isär så länge som möjligt.

En studie på friska försökspersoner visade att ruxolitinib inte hämmade metabolismen av det orala CYP3A4-substratet midazolam. Därför förväntas ingen ökning av exponeringen av CYP3A4-substrat när man kombinerar dem med ruxolitinib. En annan studie på friska försökspersoner visade att ruxolitinib inte påverkar farmakokinetiken av p-piller innehållande etinylestradiol och levonorgestrel. Därför förväntas det inte att den preventiva effekten av denna kombination kommer att äventyras av samtidig administrering av ruxolitinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av ruxolitinib hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat att ruxolitinib är embryotoxiskt och fetotoxiskt. Teratogenicitet har inte observerats hos råtta eller kanin. Exponeringsmarginalerna jämfört med den högsta kliniska dosen var emellertid låga och resultaten är därför av begränsad relevans för människa (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Som en försiktighetsåtgärd är användning av Ruxolitinib Zentiva under graviditet kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor/Antikonception

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Ruxolitinib Zentiva. I den händelse att en kvinna blir gravid under behandling med Ruxolitinib Zentiva måste risk och nytta bedömas på individuell basis med omsorgsfull rådgivning beträffande de potentiella riskerna för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Ruxolitinib Zentiva får inte användas under amning (se avsnitt 4.3) och amning ska därför avbrytas när behandling påbörjas. Det är okänt om ruxolitinib och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat att ruxolitinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Det finns inga data om ruxolitinibs effekt på fertiliteten hos människa. I djurstudier observerades ingen effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ruxolitinib har ingen eller försumbar sederande effekt. Patienter som upplever yrsel efter intag av Ruxolitinib Zentiva ska emellertid avstå från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Myelofibros
De oftast rapporterade biverkningarna var trombocytopeni och anemi.

Hematologiska biverkningar (alla grader enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) inkluderade anemi (83,8 %), trombocytopeni (80,5 %) och neutropeni (20,8 %).

Anemi, trombocytopeni och neutropeni är dosrelaterade effekter.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var blåmärken (33,3 %), andra blödningar (inklusive näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri) (24,3 %) och yrsel (21,9 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelserna identifierade som biverkningar var förhöjt alaninaminotransferas (40,7 %), förhöjt aspartataminotransferas (31,5 %) och hypertriglyceridemi (25,2 %). I fas 3-kliniska studier på MF, observerades varken hypertriglyceridemi CTCAE-grad 3 eller 4 eller förhöjt aspartataminotransferas, eller förhöjt alaninaminotransferas CTCAE-grad 4 eller hyperkolesterolemi.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 30,0 % av patienterna.

Polycytemia vera
De vanligaste rapporterade biverkningarna var anemi och förhöjt alaninaminotransferas.

Hematologiska biverkningar (alla CTCAE-grader) inkluderade anemi (61,8 %), trombocytopeni (25,0 %) och neutropeni (5,3 %). Anemi och trombocytopeni CTCAE-grad 3 eller 4 rapporterades hos 2,9 % respektive 2,6 % av patienterna.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var viktökning (20,3 %), yrsel (19,4 %) och huvudvärk (17,9 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelserna (alla CTCAE-grader) identifierade som biverkningar var förhöjt alaninaminotransferas (45,3 %), förhöjt aspartataminotransferas (42,6 %) och hyperkolesterolemi (34,7 %). Inget förhöjt alaninaminotransferas CTCAE grad 4 eller hyperkolesterolemi och ett förhöjt aspartataminotransferas CTCAE grad 4 observerades.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 19,4 % av patienterna.

Akut GVHD
De mest frekvent rapporterade biverkningarna i REACH2 (vuxna och ungdomar) var trombocytopeni, anemi, neutropeni, förhöjt alaninaminotransferas och förhöjt aspartataminotransferas. De mest frekvent rapporterade biverkningarna i den poolade gruppen pediatriska patienter (ungdomar i REACH2 och pediatriska patienter i REACH4) var anemi, neutropeni, förhöjt alaninaminotransferas, hyperkolesterolemi och trombocytopeni.

Hematologiska laboratorieavvikelser identifierade som biverkningar i REACH2 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatriska patienter (REACH2 och REACH4) inkluderade trombocytopeni (85,2 % respektive 55,1 %), anemi (75,0 % respektive 70,8 %) och neutropeni (65,1 % respektive 70 %). Anemi av grad 3 rapporterades hos 47,7 % av patienterna i REACH2 och hos 45,8 % i den poolade gruppen pediatriska patienter. Trombocytopeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 31,3 % respektive 47,7 % av patienterna i REACH2 och hos 14,6 % respektive 22,4 % i den poolade gruppen pediatriska patienter. Neutropeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 17,9 % respektive 20,6 % av patienterna i REACH2 och hos 32,0% respektive 22,0 % i den poolade gruppen pediatriska patienter.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna i REACH2 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatriska patienter (REACH2 och REACH4) var cytomegalovirus (CMV)-infektion (32,3 % respektive 31,4 %), sepsis (25,4 % respektive 9,8 %), urinvägsinfektioner (17,9 % respektive 9,8 %), hypertoni (13,4 % respektive 17,6 %) och illamående (16,4 % respektive 3,9 %).

De vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelserna identifierade som biverkningar i REACH2 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatriska patienter (REACH2 och REACH4) var förhöjt alaninaminotransferas (54,9 % respektive 63,3 %), förhöjt aspartataminotransferas (52,3 % respektive 50,0 %) och hyperkolesterolemi (49,2 % respektive 61,2 %). Majoriteten var av grad 1 och 2, dock rapporterades förhöjt alaninaminotransferas av grad 3 hos 17,6 % av patienterna i REACH2 och 27,3 % i den poolade gruppen pediatriskas patienter.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 29,4 % av patienterna i REACH2 och 21,6 % i den poolade gruppen pediatriska patienter.

Kronisk GVHD
De mest frekvent rapporterade biverkningarna i REACH3 (vuxna och ungdomar) var anemi, hyperkolesterolemi och förhöjt aspartataminotransferas. De mest frekvent rapporterade biverkningarna i den poolade gruppen pediatriska patienter (ungdomar i REACH3 och pediatriska patienter i REACH5) var neutropeni, hyperkolesterolemi och förhöjt alaninaminotransferas.

Hematologiska laboratorieavvikelser som identifierades som biverkningar i REACH3 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatriska patienter (REACH3 och REACH5) var anemi (68,6 % respektive 49,1 %), neutropeni (36,2 % respektive 59,3 %) och trombocytopeni (34,4 % respektive 35,2 %). Anemi av grad 3 rapporterades hos 14,8 % av patienterna i REACH3 och 17,0 % i den poolade gruppen pediatriska patienter. Neutropeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 9,5 % respektive 6,7 % av patienterna i REACH3 och hos 17,3 % och 11,1 % i den poolade gruppen pediatriska patienter. Trombocytopeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 5,9 % respektive 10,7 % av vuxna och ungdomar i REACH3 och 7,7 % respektive 11,1 % i den poolade gruppen pediatriska patienter.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna i REACH3 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatriska patienter (REACH3 och REACH5) var hypertoni (15,0 % respektive 14,5 %) och huvudvärk (10,2 % respektive 18,2 %).

De vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelserna som identifierades som biverkningar i REACH3 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatriska patienter (REACH3 och REACH5) var hyperkolesterolemi (52,3 % respektive 54,9 %), förhöjt aspartataminotransferas (52,2 % respektive 45,5 %) och förhöjt alaninaminotransferas (43,1 % respektive 50,9 %). Majoriteten var av grad 1 och 2, dock rapporterades grad 3-avvikelser av förhöjt alaninaminotransferas (14,9 %) och förhöjt aspartataminotransferas (11,5 %) i den poolade gruppen pediatriska patienter.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 18,1 % av patienterna i REACH3 och hos 14,5 % i den poolade gruppen pediatriska patienter.

Tabell över biverkningar

Säkerheten av ruxolitinib hos MF-patienter utvärderades med användning av långtidsuppföljningsdata från två fas 3-studier (COMFORT I och COMFORT II) inklusive data från patienter som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=301) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från kontrollbehandlingar (n=156). Medianexponeringen som biverkningsfrekvenskategorierna för MF-patienter bygger på var 30,5 månader (mellan 0,3 och 68,1 månader).

Säkerheten av ruxolitinib hos PV-patienter utvärderades med användning av långtidsuppföljningsdata från två fas 3-studier (RESPONSE och RESPONSE 2) inklusive data från patienter som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=184) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från kontrollbehandlingar (n=156). Medianexponeringen som biverkningsfrekvenskategorierna för PV-patienter bygger på var 41,7 månader (mellan 0,03 och 59,7 månader).

Säkerheten för ruxolitinib hos patienter med akut GVHD utvärderades i fas 3-studien REACH2 och i fas 2-studien REACH4. REACH2 omfattade data från 201 patienter ≥12 år som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=152) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från den bästa tillgängliga behandlingsarmen (best available therapy, BAT) (n=49). Medianexponeringen på vilken frekvenskategorierna för biverkningar baserades var 8,9 veckor (intervall 0,3 till 66,1 veckor). I den poolade gruppen pediatriska patienter ≥2 år (6 patienter från REACH2 och 45 patienter från REACH4) var medianexponeringen 16,7 veckor (intervall 1,1 till 48,9 veckor).

Säkerheten för ruxolitinib hos patienter med kronisk GVHD utvärderades i fas 3-studien REACH3 och i fas 2-studien REACH5. REACH3 omfattade data från 226 patienter ≥12 år som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=165) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från BAT (n=61). Medianexponeringen på vilken frekvenskategorierna för biverkningar baserades var 41,4 veckor (intervall 0,7 till 127,3 veckor). I den poolade gruppen pediatriska patienter ≥2 år (10 patienter från REACH3 och 45 patienter från REACH5) var medianexponeringen 57,1 veckor (intervall 2,1 till 155,4 veckor).

I det kliniska studieprogrammet bedömdes biverkningars svårighetsgrad på basis av CTCAE: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår, grad 4=livshotande eller invalidiserande, grad 5=död.

Biverkningar från kliniska studier vid MF och PV (tabell 6) och vid akut och kronisk GVHD (tabell 7) är förtecknade efter MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Dessutom bygger frekvenskategorin för var och en av biverkningarna på följande konvention: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 6 Frekvenskategori för biverkningar som rapporterades i fas 3-studierna vid MF och PV

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
Infektioner och infestationer		
Urinvägsinfektioner[d]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Herpes zoster[d]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pneumoni	Mycket vanliga	Vanliga
Sepsis	Vanliga	Mindre vanliga
Tuberkulos	Mindre vanliga	Ingen känd[e]
HBV-reaktivering	Ingen känd[e]	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet[a,d]		
Anemi[a]		
CTCAE-grad 4[c] (<65 g/L)	Mycket vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3[c] (<80 – 65 g/L)	Mycket vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni[a]		
CTCAE-grad 4[c] (<25x10^9/L)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3[c] (50 – 25x10^9/L)	Mycket vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni[a]		
CTCAE-grad 4[c] (<0,5x10^9/L)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3[c] (<1x10^9/L – 0,5x10^9/L)	Vanliga	Mindre vanliga
Alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Vanliga
Pancytopeni[a,b]	Vanliga	Vanliga
Blödning (alla blödningar inklusive intrakraniell och gastrointestinal blödning, blåmärken och andra blödningar)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blåmärken	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrointestinal blödning	Mycket vanliga	Vanliga
Intrakraniell blödning	Vanliga	Mindre vanliga
Andra blödningar (inklusive näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Hyperkolesterolemi[a] Alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertriglyceridemi[a] Alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Viktökning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Yrsel	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
Magtarmkanalen		
Förhöjt lipas, alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Flatulens	Vanliga	Vanliga
Lever och gallvägar		
Förhöjt alaninaminotransferas[a]		
CTCAE-grad 3[c] (> 5 × – 20 × ULN)	Vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas[a]		
Alla CTCAE-grader[c]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl		
Hypertoni[a]	Mycket vanliga	Mycket vanliga

[a] Frekvensen baseras på nya eller försämrade laboratorieavvikelser jämfört med studiestart.
[b] Pancytopeni definieras som hemoglobinnivå <100 g/L, trombocyttal <100 × 10^9/L och neutrofilantal <1,5 × 10^9/L (eller lågt antal vita blodkroppar av grad 2 om neutrofilantal saknas), samtidigt i samma laboratoriebedömning.
[c] CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår, grad 4=livshotande.
[d] Dessa biverkningar diskuteras i texten.
[e] Biverkningen härrör från erfarenhet efter marknadsgodkännandet.

Vid behandlingsavbrott kan MF-patienten uppleva återkomst av symtomen på MF, såsom utmattning, skelettsmärta, feber, pruritus, nattliga svettningar, symtomgivande splenomegali och viktminskning. I kliniska studier vid MF, återgick de totala symtompoängen för MF-symtom gradvis till poängen vid baslinjen inom 7 dagar efter det att behandlingen satts ut (se avsnitt 4.4).

Tabell 7 Frekvenskategori för biverkningar som rapporterats i kliniska fas 3-studier med GVHD

	Akut GVHD (REACH2)	Akut GVHD (poolade pediatriska patienter)	Kronisk GVHD (REACH3)	Kronisk GVHD (poolade pediatriska patienter)
Biverkning	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**
Infektioner och infestationer				
CMV-infektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
CTCAE[3]-grad ≥3	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	N/A[5]
Sepsis	Mycket vanliga	Vanliga	-6	-6
CTCAE-grad ≥3[4]	Mycket vanliga	Vanliga	-6	-6
Urinvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
BK-virusinfektioner	-6	-6	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	-6	-6	Mindre vanliga	N/A[5]
Blodet och lymfsystemet				
Trombocytopeni[1]	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi[1]	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

	Akut GVHD (REACH2)	Akut GVHD (poolade pediatriska patienter)	Kronisk GVHD (REACH3)	Kronisk GVHD (poolade pediatriska patienter)
Biverkning	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**
Neutropeni[1]	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 4	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Pancytopeni[1,2]	Mycket vanliga	Mycket vanliga	-6	-6
Metabolism och nutrition				
Hyperkolesterolemi[1]	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Vanliga	N/A[5]	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Vanliga	N/A[5]	Mindre vanliga	Vanliga
Viktökning	-6	-6	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	-6	-6	N/A[5]	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet				
Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad ≥3	Mindre vanliga	N/A[5]	Vanliga	Vanliga
Blodkärl				
Hypertoni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad ≥3	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen				
Förhöjt lipas[1]	-6	-6	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	-6	-6	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	-6	-6	Mindre vanliga	Vanliga
Förhöjt amylas[1]	-6	-6	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	-6	-6	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	-6	-6	Vanliga	N/A[5]
Illamående	Mycket vanliga	Vanliga	-6	-6
CTCAE-grad ≥3	Mindre vanliga	N/A[5]	-6	-6
Förstoppning	-6	-6	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	-6	-6	N/A[5]	N/A[5]
Lever och gallvägar				
Förhöjt alanin-aminotransferas[1]	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 4	Vanliga	N/A[5]	Mindre vanliga	Vanliga
Förhöjt aspartat-aminotransferas[1]	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 4	N/A[5]	N/A[5]	Mindre vanliga	N/A[5]
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Förhöjt blod-kreatinfosfokinas[1]	-6	-6	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	-6	-6	Vanliga	N/A[5]
CTCAE-grad 4	-6	-6	Vanliga	N/A[5]
Njurar och urinvägar				
Förhöjt blod-kreatinin[1]	-6	-6	Mycket vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 3	-6	-6	Vanliga	N/A[5]
CTCAE-grad 4	-6	-6	N/A[5]	N/A[5]

	Akut GVHD (REACH2)	Akut GVHD (poolade pediatriska patienter)	Kronisk GVHD (REACH3)	Kronisk GVHD (poolade pediatriska patienter)
Biverkning	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**	**Frekvens-kategori**

1. Frekvensen baseras på nya eller försämrade laboratorieavvikelser jämfört med studiestart.
2. Pancytopeni definieras som hemoglobinnivå <100 g/L, trombocyttal <100 × 10^9/L och neutrofilantal <1,5 × 10^9/L (eller lågt antal vita blodkroppar av grad 2 om neutrofilantal saknas), samtidigt i samma laboratoriebedömning.
3. CTCAE Version 4.03.
4. Sepsis grad ≥3 inkluderar 20 (10 %) händelser av grad 5 i REACH2. Inga händelser av grad 5 inträffade i den poolade gruppen pediatriska patienter.
5. N/A (Ej tillämpligt): inga fall rapporterade.
6. ”-”: inte någon identifierad biverkning vid denna indikation.

Beskrivning av valda biverkningar

Anemi
I kliniska fas 3-studier vid MF var mediantiden till debut av den första anemin av CTCAE-grad 2 eller högre 1,5 månader. En patient (0,3 %) avbröt behandlingen på grund av anemi.

Hos patienter som fick ruxolitinib nådde genomsnittliga sänkningar av hemoglobinvärdet ett nadir som var cirka 10 g/L lägre än värdet vid baslinjen efter 8-12 veckors behandling och återhämtade sig sedan gradvis för att nå ett nytt steady state som var cirka 5 g/L lägre än värdet vid baslinjen. Detta mönster observerades hos patienter oavsett om de under behandlingen hade fått transfusioner eller inte.

I den randomiserade, placebokontrollerade studien COMFORT-I fick 60,6 % av de ruxolitinib-behandlade MF-patienterna och 37,7 % av de placebobehandlade MF-patienterna erytrocyttransfusioner under randomiserad behandling. I studien COMFORT-II var frekvensen av transfusioner av packade röda blodkroppar 53,4 % i ruxolitinib-armen och 41,1 % i den arm som fick bästa tillgängliga behandling.

I den randomiserade perioden för de pivotala studierna var anemi mindre frekvent hos PV-patienter än hos MF-patienter (40,8 % mot 82,4 %). I PV-populationen, rapporterades CTCAE-grad 3 och 4-händelser hos 2,7 %, medan frekvensen hos MF patienterna var 42,56 %.

I fas 3-studierna för akut (REACH2) och kronisk (REACH3) GVHD rapporterades anemi (alla grader) hos 75,0 % respektive 68,6 % av patienterna. CTCAE-grad 3 rapporterades hos 47,7 % respektive 14,8 % av patienterna. Hos pediatriska patienter med akut och kronisk GVHD rapporterades anemi (alla grader) hos 70,8 % respektive 49,1 % av patienterna, CTCAE grad 3 rapporterades hos 45,8 % respektive 17,0 % av patienterna.

Trombocytopeni
Hos de MF-patienter som utvecklade trombocytopeni av grad 3 eller 4 i de kliniska fas 3-studierna var mediantiden till debut cirka 8 veckor. Trombocytopeni var i allmänhet reversibel vid dossänkning eller behandlingsavbrott. Mediantiden till återhämtning av trombocyttal över 50 × 10^9/L var 14 dagar. Under randomiseringsperioden gavs trombocyttransfusioner till 4,7 % av patienterna som fick ruxolitinib och till 4,0 % av patienterna som fick kontrollregimer. 0,7 % av patienterna som fick ruxolitinib och 0,9 % av patienterna som fick kontrollregimer avbröt behandlingen på grund av trombocytopeni. Patienter med ett trombocyttal på 100 × 10^9/L till 200 × 10^9/L före behandling med ruxolitinib hade en högre frekvens av trombocytopeni av grad 3 eller 4 jämfört med patienter med trombocyttal >200 × 10^9/L (64,2 % mot 38,5 %).

I den randomiserade perioden för de pivotala studierna, var frekvensen patienter som drabbats av trombocytopeni lägre hos PV-patienter (16,8 %) jämfört med MF-patienter (69,8 %). Frekvensen av svår (dvs. CTCAE-grad 3 och 4) trombocytopeni var lägre hos PV-patienter (2,7 %) än hos MF-patienter (11,6 %).

I fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) observerades trombocytopeni av grad 3 och 4 hos 31,3 % respektive 47,7 % av patienterna. I fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) var trombocytopeni av grad 3 och 4 lägre (5,9 % respektive 10,7 %) än vid akut GVHD. Frekvensen av trombocytopeni grad 3 (14,6 %) och grad 4 (22,4 %) hos pediatriska patienter med akut GVHD var lägre än i REACH2. Hos pediatriska patienter med kronisk GVHD var trombocytopeni grad 3 och 4 lägre (7,7 % respektive 11,1 %) än hos pediatriska patienter med akut GVHD.

Neutropeni
Hos de MF-patienter som utvecklade neutropeni av grad 3 eller 4 i de kliniska fas 3-studierna var mediantiden till debut cirka 12 veckor. Under randomiseringsperioden gjordes doseringsuppehåll eller dossänkning på grund av neutropeni hos 1,0 % av patienterna och 0,3 % avbröt behandlingen på grund av neutropeni.

I den randomiserade perioden av fas 3-studierna hos PV-patienter, rapporterades neutropeni hos 1,6 % av de patienter som exponerades för ruxolitinib jämfört med 7 % för referensbehandlingar. I ruxolitinibarmen utvecklade en patient neutropeni, CTCAE-grad 4. En utökad uppföljning av patienter som behandlats med ruxolitinib, visade på 2 patienter som rapporterades med neutropeni, CTCAE-grad 4.

I fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) observerades neutropeni av grad 3 och 4 hos 17,9 % respektive 20,6 % av patienterna. I fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) var neutropeni av grad 3 och 4 lägre (9,5 % respektive 6,7 %) än vid akut GVHD. Hos pediatriska patienter var frekvensen av neutropeni grad 3 och 4 32,0 % respektive 22,0 % vid akut GVHD och 17,3 % respektive 11,1 % vid kronisk GVHD.

Blödning
I de pivotala fas 3-prövningarna vid MF rapporterades blödningar (inklusive intrakraniella och gastrointestinala, blåmärken och andra blödningar) hos 32,6 % av patienterna som exponerades för ruxolitinib och hos 23,2 % av patienterna som exponerades för referensbehandlingar (placebo eller bästa tillgängliga behandling). Frekvensen av händelser av grad 3 till 4 var likartad för patienter som behandlades med ruxolitinib respektive referensbehandling (4,7 % mot 3,1 %). De flesta patienterna med blödningar under behandlingen rapporterade blåmärken (65,3 %). Blåmärken rapporterades med högre frekvens hos patienter som tog ruxolitinib jämfört med referensbehandlingarna (21,3 % mot 11,6 %). Intrakraniell blödning rapporterades hos 1 % av patienter som exponerats för ruxolitinib och 0,9 % som utsatts för referensbehandling. Gastrointestinal blödning rapporterades hos 5,0 % av patienter som exponerats för ruxolitinib jämfört med 3,1 % utsatta för referensbehandlingar. Andra blödningar (inklusive händelser som näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri) rapporterades hos 13,3 % av patienterna behandlade med ruxolitinib och 10,3 % som behandlats med referensbehandlingar.

Under långtidsuppföljningen av kliniska fas 3-studier i MF ökade den kumulativa frekvensen av blödningar proportionellt med ökningen i uppföljningstiden. Blåmärken var de mest rapporterade blödningarna (33,3 %). Intrakraniella och gastrointestinala blödningar rapporterades hos 1,3 % respektive 10,1 % av patienterna.

I den jämförande perioden av fas 3-studier hos PV-patienter, rapporterades blödningar (inklusive intrakraniella och gastrointestinala, blåmärken och andra blödningar) hos 16,8 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib och 15,3 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE-studien och 12,0 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE 2-studien. Blåmärken rapporterades hos 10,3 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib och 8,1 % av patienterna fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE-studien och 2,7 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE 2-studien. Inga

intrakraniella blödnings- eller gastrointestinala blödningshändelser rapporterades hos patienter som fått ruxolitinib. En patient som behandlats med ruxolitinib hade haft en blödningshändelse (blödning efter behandlingen) grad 3; ingen blödning grad 4 rapporterades. Andra blödningar (inklusive händelser såsom näsblod, blödning efter behandlingen, gingival blödning) rapporterades hos 8,7 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib och 6,3 % av patienterna fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE-studien och 6,7 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE 2-studien.

Under långtidsuppföljningen av fas 3-studier i PV ökade den kumulativa frekvensen av blödningar proportionellt med ökningen i uppföljningstiden. Blåmärken var de mest rapporterade blödningarna (17,4 %). Intrakraniella och gastrointestinala blödningar rapporterades hos 0,3 % respektive 3,5 % av patienterna.

Under den jämförande perioden av fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) rapporterades blödningshändelser hos 25,0 % och 22,0 % av patienterna i ruxolitinib- respektive BAT-armarna. Undergrupperna av blödningshändelser var i allmänhet lika mellan behandlingsarmarna: blåmärken (5,9 % i ruxolitinib- mot 6,7 % i BAT-armen), gastrointestinala händelser (9,2 % mot 6,7 %) och andra blödningar (13,2 % mot 10,7 %). Intrakraniella blödningar rapporterades hos 0,7 % av patienterna i BAT-armen och hos inga patienter i ruxolitinibarmen. Hos pediatriska patienter var frekvensen blödningshändelser 23,5 %. Händelser som rapporterades hos ≥5 % av patienterna var hemorragisk cystit och epistaxis (5,9 % vardera). Inga intrakraniella blödningar rapporterades hos pediatriska patienter.

Under jämförelseperioden för fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) rapporterades blödningshändelser hos 11,5 % och 14,6 % av patienterna i ruxolitinib- respektive BAT-armarna. Undergrupperna av blödningshändelser var generellt lika mellan behandlingsarmarna: blåmärken (4,2 % i ruxolitinib- mot 2,5 % i BAT-armen), gastrointestinala händelser (1,2 % mot 3,2 %) och andra blödningar (6,7 % mot 10,1 %). Hos pediatriska patienter var frekvensen blödningshändelser 9,1 %. Rapporterade händelser var epistaxis, hematochezi, hematom, postprocedural blödning samt hudblödning (1,8 % vardera). Inga intrakraniella blödningar rapporterades hos patienter med kronisk GVHD.

Infektioner

I de pivotala fas 3-studierna rapporterades urinvägsinfektion av grad 3 eller 4 hos 1,0 % av MF-patienterna, herpes zoster hos 4,3 % och tuberkulos hos 1,0 %. I kliniska fas 3-studier rapporterades sepsis hos 3,0 % av patienterna. En utökad uppföljning av patienter som behandlades med ruxolitinib visade inga tendenser till en ökning av graden av sepsis med tiden.

I den randomiserade perioden av fas 3-studierna hos PV-patienter, rapporterades en (0,5 %) urinvägsinfektion, CTCAE-grad 3 och ingen grad 4. Förekomsten av herpes zoster var liknande hos PV-patienter (4,3 %) och MF-patienter (4,0 %). Det fanns en rapport av postherpetisk neuralgi, CTCAE-grad 3 bland PV-patienterna. Lunginflammation rapporterades hos 0,5 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib jämfört med 1,6 % av patienterna i referensbehandlingar. Inga patienter i ruxolitinibarmen rapporterade sepsis eller tuberkulos.

Under långtidsuppföljning av fas 3-studier vid PV var urinvägsinfektioner (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) och lunginflammation (7,1 %) ofta rapporterade infektioner. Sepsis rapporterades hos 0,6 % av patienterna. Inga patienter rapporterade tuberkulos vid långtidsuppföljning.

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) rapporterades urinvägsinfektioner hos 9,9 % (grad ≥3; 3,3 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 10,7 % (grad ≥3; 6,0 %) i BAT-armen. CMV-infektioner rapporterades hos 28,3 % (grad ≥3; 9,3 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 24,0 % (grad ≥3; 10,0 %) i BAT-armen. Sepsishändelser rapporterades hos 12,5 % (grad ≥3; 11,1 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 8,7 % (grad ≥3; 6,0 %) i BAT-armen. BK-virusinfektion rapporterades endast i ruxolitinibarmen hos 3 patienter med en händelse av grad 3. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib, rapporterades urinvägsinfektioner hos 17,9 % (grad ≥3; 6,5 %) av patienterna och CMV-infektioner rapporterades hos 32,3 % (grad ≥3; 11,4 %) av patienterna. CMV-

infektion med organinblandning sågs hos mycket få patienter; CMV-kolit, CMV-enterit och CMV-gastrointestinal infektion oavsett grad rapporterades hos fyra, två respektive en patient. Sepsishändelser, inklusive septisk chock, oavsett grad rapporterades hos 25,4 % (grad ≥3; 21,9 %) av patienterna. Urinvägsinfektioner och sepsis rapporterades med lägre frekvens hos pediatriska patienter med akut GVHD (9,8 % vardera) än hos vuxna patienter och ungdomar. CMV-infektioner rapporterades hos 31,4 % av de pediatriska patienterna (grad 3; 5,9 %).

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) rapporterades urinvägsinfektioner hos 8,5 % (grad ≥3; 1,2 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 6,3 % (grad ≥3; 1,3 %) i BAT-armen. BK-virusinfektion rapporterades hos 5,5 % (grad ≥3; 0,6 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 1,3 % i BAT-armen. CMV-infektioner rapporterades hos 9,1 % (grad ≥3; 1,8 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 10,8 % (grad ≥3; 1,9 %) i BAT-armen. Sepsishändelser rapporterades hos 2,4 % (grad ≥3; 2,4 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 6,3 % (grad ≥3; 5,7 %) i BAT-armen. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib, rapporterades urinvägsinfektioner och BK-virusinfektioner hos 9,3 % (grad ≥3; 1,3 %) respektive 4,9 % (grad ≥3; 0,4 %) av patienterna. CMV-infektioner och sepsishändelser rapporterades hos 8,8 % (grad ≥3; 1,3 %) respektive 3,5 % (grad ≥3; 3,5 %) av patienterna. Hos pediatriska patienter med kronisk GVHD rapporterades urinvägsinfektioner hos 5,5 % (grad 3; 1,8 %) och BK-virusinfektion rapporterades hos 1,8 % (ingen av grad ≥3). CMV-infektioner inträffade hos 7,3 % av patienterna (ingen av grad ≥3).

Förhöjt lipas
Under den randomiserade perioden i RESPONSE-studien var försämringen av lipasvärden högre i ruxolitinibarmen jämfört med kontrollarmen, främst på grund av skillnaderna mellan förhöjningarna i grad 1 (18,2 % mot 8,1 %). Förhöjningarna i grad ≥2 var liknande mellan behandlingsarmarna. I RESPONSE 2 var frekvenserna jämförbara mellan ruxolitinib och kontrollarmen (10,8 % mot 8 %). Under långtidsuppföljning av fas 3-studier vid PV, rapporterade 7,4 % respektive 0,9 % av patienterna förhöjning i grad 3 och grad 4 av lipasvärden. Inga samtidiga tecken och symtom på pankreatit med förhöjda lipasvärden rapporterades hos dessa patienter.

I fas 3-studier vid MF rapporterades höga lipasvärden hos 18,7 % och 19,3 % av patienterna i ruxolitinibarmarna jämfört med 16,6 % och 14,0 % i kontrollarmarna i COMFORT-I respektive COMFORT-II-studierna. Hos patienter med förhöjda lipasvärden rapporterades inga samtidiga tecken och symtom på pankreatit.

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) rapporterades nya eller försämrade lipasvärden hos 19,7 % av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 12,5 % i BAT-armen; motsvarande ökningar i grad 3 (3,1 % mot 5,1 %) och grad 4 (0 % mot 0,8 %) var likartade. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib rapporterades ökade lipasvärden hos 32,2 % av patienterna; grad 3 och 4 rapporterades hos 8,7 % respektive 2,2 % av patienterna. Förhöjda lipasvärden rapporterades hos 20,4 % av de pediatriska patienterna (grad 3 hos 8,5 % och grad 4 hos 4,1 %).

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) rapporterades nya eller försämrade lipasvärden hos 32,1 % av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 23,5 % i BAT-armen; motsvarande ökningar i grad 3 (10,6 % mot 6,2 %) och grad 4 (0,6 % mot 0 %) var likartade. Under *utökad uppföljning* av patienter som behandlats med ruxolitinib rapporterades ökade lipasvärden hos 35,9 % av patienterna; grad 3 och 4 observerades hos 9,5 % respektive 0,4 % av patienterna. Förhöjda lipasvärden rapporterades med lägre frekvens hos de pediatriska patienterna (20,4 %, grad 3 hos 3,8 % och grad 4 1,9 %).

Ökat systoliskt blodtryck
I de pivotala fas 3-studierna vid MF noterades en ökning i systoliskt blodtryck på 20 mmHg eller mer från baslinjen i 31,5 % av patienterna vid minst ett besök jämfört med 19,5 % av de behandlade kontrollpatienterna. I COMFORT-I (MF-patienter) var den genomsnittliga ökningen från utgångsvärdet i systoliskt blodtryck 0 till 2 mmHg med ruxolitinib jämfört med en minskning med 2 till 5 mmHg i placebogruppen. I COMFORT-II visade medelvärden liten skillnad mellan patienter

behandlade med ruxolitinib och de kontrollbehandlade MF-patienterna.

I den randomiserade perioden av den pivotala studien hos PV-patienter, ökade det genomsnittliga systoliska blodtrycket med 0,65 mmHg i ruxolitinibarmen jämfört med en minskning med 2 mmHg i BAT-armen.

Särskilda populationer

Pediatriska patienter
Totalt 106 patienter i åldern 2 till <18 år med GVHD analyserades med avseende på säkerhet: 51 patienter (45 patienter i REACH4 och 6 patienter i REACH2) i studier av akut GVHD och 55 patienter (45 patienter i REACH5 och 10 patienter i REACH3) i studier av kronisk GVHD.
Säkerhetsprofilen hos pediatriska patienter som behandlades med ruxolitinib liknade den hos vuxna patienter.

Äldre
Totalt 29 patienter i studien REACH2 och 25 patienter i studien REACH3 i åldern >65 år och behandlade med ruxolitinib analyserades med avseende på säkerhet. Sammantaget identifierades inga nya säkerhetsproblem och säkerhetsprofilen hos patienter >65 år är generellt överensstämmande med den för patienter i åldern 18 till 65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen känd antidot för överdosering med ruxolitinib. Enkeldoser på upp till 200 mg har givits med acceptabel akut tolerabilitet. Upprepad tillförsel av högre doser än de rekommenderade är förenad med ökad benmärgshämning, däribland leukopeni, anemi och trombocytopeni. Lämplig understödjande behandling ska ges.

Hemodialys förväntas inte öka elimineringen av ruxolitinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EJ01.

Verkningsmekanism

Ruxolitinib är en selektiv hämmare av januskinaserna (JAK) JAK1 och JAK2 (IC50-värden på 3,3 nM och 2,8 nM för JAK-1 respektive JAK2-enzymer). Dessa medierar ett antal cytokiners och tillväxtfaktorers signalering som är viktig för hematopoesen och immunfunktionen.
MF och PV är myeloproliferativa neoplasmer som är associerade med dysreglerad JAK1- och JAK2-signalering. Förutsättningarna för dysregleringen anses omfatta höga nivåer av cirkulerande cytokiner som aktiverar JAK-STAT-signalvägen, ”gain-of-function”-mutationer som JAK2V617F och tystande av negativa regleringsmekanismer. MF-patienter uppvisar dysreglerad JAK-signalering oavsett JAK2V617F-mutationsstatus. Aktiverande mutationer i JAK2 (V617F eller exon 12) finns i >95 % av PV-patienterna.

Ruxolitinib hämmar JAK-STAT-signalering och cellproliferation hos cytokinberoende cellmodeller av hematologiska maligniteter, liksom hos Ba/F3-celler som gjorts cytokinberoende genom att uttrycka det JAK2V617F-muterade proteinet, med IC50 i intervallet 80 till 320 nM.

JAK-STAT-signalvägar spelar en roll för att reglera utvecklingen, spridningen och aktiveringen av flera immuncellstyper som är viktiga för patogenesen av GVHD.

Farmakodynamisk effekt

Ruxolitinib hämmar cytokininducerad STAT3-fosforylering i helblod från friska studiedeltagare, MF-patienter och PV-patienter. Ruxolitinib ledde till maximal hämning av STAT3-fosforylering 2 timmar efter dosering, vilken återgick till nära baslinjen efter 8 timmar hos både friska studiedeltagare och MF-patienter, vilket tyder på att varken modersubstansen eller aktiva metaboliter ackumuleras.

Förhöjningar vid baslinjen av inflammatoriska markörer associerade med konstitutionella symtom, såsom TNF-alfa, IL-6 och CRP, hos studiedeltagare med MF sjönk efter behandling med ruxolitinib. MF-patienter blev inte refraktära mot de farmakodynamiska effekterna av ruxolitinibbehandling över tid. Likaså, PV-patienter uppträdde också med baslinjeförhöjningar i inflammatoriska markörer och dessa markörer minskade efter behandling med ruxolitinib.

I en noggrann QT-studie på friska deltagare observerades inga tecken på QT/QTc-förlängande effekt av ruxolitinib vid enkeldoser upp till en supraterapeutisk dos på 200 mg, vilket tyder på att ruxolitinib inte har någon effekt på hjärtats repolarisering.

Klinisk effekt och säkerhet

Myelofibros
Två randomiserade fas 3-studier (COMFORT-I och COMFORT-II) utfördes på MF-patienter (primär MF, post-polycytemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF). I båda studierna hade patienterna palpabel splenomegali minst 5 cm under nedersta revbenet och riskkategori intermediär-2 eller högre risk baserat på IWG:s (International Working Group) konsensuskriterier. Startdosen av ruxolitinib var baserad på trombocyttalet. Patienter med trombocyttal $\leq 100 \times 10^9$/L uppfyllde inte inklusionskriterierna för COMFORT-studierna, men 69 patienter inkluderades i EXPAND-studien, en fas Ib, öppen dosstudie på patienter med MF (primär MF, post-polycytemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF) och trombocyttal vid studiestart $\geq 50 \times 10^9$/L och $< 100 \times 10^9$/L.

COMFORT-I var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 309 patienter som var refraktära mot eller inte var kandidater för tillgänglig terapi. Det primära effektmåttet var andelen studiedeltagare hos vilka mjältens volym vecka 24 hade minskat med ≥35 % från baslinjen mätt med magnetisk resonanstomografi (MR) eller datortomografi (DT).

Sekundära effektmått inkluderade durationen av en minskning av mjältens volym med ≥35 % från baslinjen, andelen patienter med ≥50 % sänkning av totala symtompoäng, förändringar i totala symtompoäng från baslinjen till vecka 24 mätt med den modifierade MFSAF-(MF Symptom Assessment Form)-dagboken v2.0 och total överlevnad.

COMFORT-II var en öppen, randomiserad studie på 219 patienter. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till ruxolitinib respektive bästa tillgängliga behandling. I armen som fick bästa tillgängliga behandling fick 47 % av patienterna hydroxiurea och 16 % av patienterna fick glukokortikoider. Det primära effektmåttet var andelen studiedeltagare hos vilka mjältens volym vecka 48 hade minskat med ≥35 % jämfört med baslinjen mätt med MR eller DT.

Sekundära effektmått inkluderade andelen patienter som uppnådde en minskning ≥35 % av mjältens volym från baslinjen vid vecka 24 och durationen av upprätthållandet av en minskning ≥35 % av mjältens volym från baslinjen.

I COMFORT-I och COMFORT-II var patienternas demografi och sjukdomskarakteristika vid baslinjen jämförbara mellan behandlingsarmarna.

Tabell 8 Procentandel patienter med ≥35 % minskning av mjältens volym från baslinjen vid vecka 24 i COMFORT-I och vid vecka 42 i CONFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Bästa tillgängliga behandling (N=72)
Tidpunkter	Vecka 24		Vecka 48	
Antal (%) studiedeltagare med ≥35 % minskning av mjältens volym	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % konfidensintervall	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-värde	<0,0001		<0,0001	

En signifikant större andel patienter i ruxolitinib-gruppen uppnådde ≥35 % minskning av mjältens volym (tabell 8) från baslinjen oavsett förekomst eller frånvaro av JAK2V617F-mutation (tabell 9) och sjukdomssubtyp (primär MF, post-polycytemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF).

Tabell 9 Procentandel patienter med ≥35 % minskning av mjältens volym från baslinjen avseende JAK-mutationsstatus (säkerhetsgrupper)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Bästa tillgängliga terapi	
JAK-mutations-status	Positiv (N=113) n (%)	Negativ (N=40) n (%)	Positiv (N=121) n (%)	Negativ (N=27) n (%)	Positiv (N=110) n (%)	Negativ (N=35) n (%)	Positiv (N=49) n (%)	Negativ (N=20) n (%)
Andel (%) patienter med ≥35 % minskning av mjältens volym	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tidpunkt	Efter 24 veckor				Efter 48 veckor			

Sannolikheten för att bibehålla svar (≥35 % minskning) med ruxolitinib under minst 24 veckor var 89 % i COMFORT-I och 87 % i COMFORT-II; 52 % bibehöll svar under minst 48 veckor i COMFORT II.

I COMFORT-I uppnådde 45,9 % patienter i ruxolitinib-gruppen en ≥50 % förbättring från baslinjen vid vecka 24 av totala symtompoäng (mätt med hjälp MFSAF-dagbok v2.0), jämfört med 5,3 % i placebogruppen (p<0,0001 med användning av X^2-test). Den genomsnittliga förändringen i global hälsostatus vid vecka 24, mätt med EORTC QLQ-C30 var +12,3 för ruxolitinib och -3,4 för placebo (p<0,0001).

I COMFORT-I, efter en median uppföljningstid på 34,3 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinibarmen 27,1 % jämfört med 35,1 % hos patienter som randomiserats till placebo; HR 0,687; 95 % CI 0,459; 1,029; p=0,0668.

I COMFORT-I, efter en median uppföljningstid på 61,7 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinibarmen 44,5 % (69 av 155 patienter) jämfört med 53,2 % (82 av 154) hos

patienter som randomiserats till placebo. Det fanns en minskning av risken för dödsfall i ruxolitinibarmen på 31 % jämfört med placebo (HR 0,69; 95 % CI 0,50; 0,96; p=0,025).

I COMFORT-II, efter en median uppföljningstid på 34,7 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinib 19,9 % jämfört med 30,1 % hos patienter som randomiserats till bästa tillgängliga behandling (BAT); HR 0,48; 95 % CI 0,28; 0,85; p=0,009. I båda studierna var den lägre dödligheten som noterades i ruxolitinibarmen framför allt driven av resultaten erhållna från subgrupperna post-polycytemia vera och post-essentiell trombocytemi.

I COMFORT-II, efter en median uppföljningstid på 55,9 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinibarmen 40,4 % (59 av 146 patienter) jämfört med 47,9 % (35 av 73 patienter) hos patienter som randomiserats till bästa tillgängliga behandling (BAT). Det fanns en minskning av risken för dödsfall i ruxolitinibarmen på 33 % jämfört med BAT-armen (HR 0,67; 95 % CI 0,44; 1,02; p=0,062).

Polycytemia vera
En randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad fas 3-studie (RESPONSE), genomfördes på 222 patienter med PV, som var resistenta eller intoleranta mot hydroxiurea, som definierats i publicerade kriterier från den internationella arbetsgruppen Europeiska LeukemiaNet (ELN). 110 patienter randomiserades till ruxolitinibarmen och 112 patienter till BAT-armen. Startdosen av ruxolitinib var 10 mg två gånger dagligen. Doserna justerades sedan hos enskilda patienter baserat på tolerans och effekt med en maximal dos på 25 mg två gånger dagligen. BAT valdes av prövaren på en patient-för-patientbasis och inkluderade hydroxiurea (59,5 %), interferon/pegylerat interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) och observation (15,3 %).

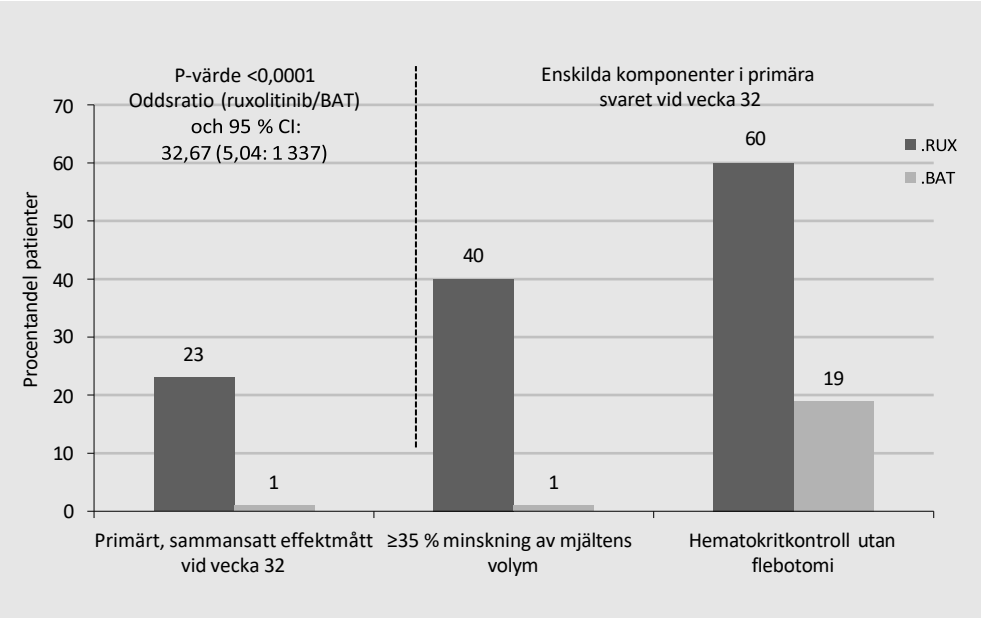
Baslinjedemografi och sjukdomskarakteristika var jämförbara mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 60 år (intervall 33-90 år). Patienter i ruxolitinibarmen hade PV-diagnos under en mediantid på 8,2 år och hade tidigare fått hydroxiurea under en mediantid på cirka 3 år. De flesta patienter (>80 %) hade fått minst två flebotomier under de senaste 24 veckorna före screening. Jämförande uppgifter om långsiktig överlevnad och förekomst av sjukdomskomplikationer saknas.

Det primära, sammansatta effektmåttet var andelen patienter som uppnådde både en frånvaro av lämplighet för flebotomi (genom hematokritkontroll, HCT) och en minskning ≥35 % av mjältens volym från baslinjen vid vecka 32. Lämplighet för flebotomi definierades som en bekräftad HCT på >45 %, det vill säga på minst 3 procentenheter högre än det HCT-värde som erhölls vid baslinjen eller ett bekräftat HCT-värde på >48 %, beroende på vilket som var lägre. Viktiga, sekundära effektmått omfattade andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet och förblev progressionsfria vid vecka 48, samt andelen patienter som uppnådde fullständig, hematologisk remission vid vecka 32.

Studien uppnådde sitt primära mål och en högre andel patienter i ruxolitinib-gruppen uppnådde det primära, sammansatta effektmåttet och var och en av dess enskilda komponenter. Signifikant fler patienter behandlade med ruxolitinib (23 %) uppnådde en primär respons (p<0,0001) jämfört med BAT (0,9 %). Hematokritkontroll uppnåddes hos 60 % av patienterna i ruxolitinib-armen jämfört med 18,8 % i BAT-armen och en minskning av mjältvolymen uppnåddes hos 40 % av patienterna i ruxolitinib-armen ≥35 % jämfört med 0,9 % i BAT-armen (Figur 1).

Båda viktiga, sekundära effektmått uppfylldes också. Andelen patienter som uppnådde en komplett hematologisk remission var 23,6 % med ruxolitinib jämfört med 8,0 % med BAT (p=0,0013) och andelen patienter som uppnådde en varaktig primär respons vid vecka 48 var 20 % med ruxolitinib och 0,9 % med BAT (p<0,0001).

Figur 1 Patienter som uppnådde det primära effektmåttet och komponenter av det primära effektmåttet vid vecka 32



Symtombördan bedömdes med hjälp av MPN-SAF totala symtompoäng (TSS), en elektronisk patientdagbok, som bestod av 14 frågor. Vid vecka 32, uppnådde 49 % respektive 64 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib, en minskning av TSS-14 respektive TSS-5 ≥50 %, jämfört med endast 5 % respektive 11 % av patienterna med BAT.

Behandlingsfördelsuppfattning mättes genom Patient Global Impression of Change (PGIC)-enkät. 66 % av patienterna som behandlats med ruxolitinib jämfört med 19 % som behandlats med BAT rapporterade en förbättring så tidigt som fyra veckor efter påbörjad behandling. Förbättring i uppfattning av behandlingsfördel var också högre hos patienter behandlade med ruxolitinib vid vecka 32 (78 % jämfört med 33 %).

Ytterligare analyser från RESPONSE-studien för att utvärdera varaktig respons genomfördes vid vecka 80 och vecka 256 efter randomisering. Av 25 patienter som hade uppnått primärt svar vid vecka 32 hade 3 patienter försämrats vid vecka 80 och 6 patienter under vecka 256. Sannolikheten att ha bibehållit ett svar från vecka 32 upp till vecka 80 respektive vecka 256 var 92 % respektive 74 % (se tabell 10).

Tabell 10 Varaktighet av primärt svar i RESPONSE-studien

	Vecka 32	Vecka 80	Vecka 256
Primärt svar uppnått vid vecka 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Patienter som upprätthåller primärt svar	n/a	22/25	19/25
Sannolikhet för att upprätthålla primära svar	n/a	92 %	74 %
* Enligt de sammansatta svarskriterierna för det primära effektmåttet: frånvaro av kvalificering för flebotomi (HCT-kontroll) och en reduktion i mjältvolym ≥35 % från behandlingsstart. n/a: not applicable (inte tillämpbar).			

En andra randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad fas 3b-studie (RESPONSE 2) utfördes på 149 PV-patienter som var resistenta mot eller intoleranta mot hydroxiurea, men utan påtaglig splenomegali. Det primära effektmåttet, definierat som den andel patienter som uppnådde hematokritkontroll, HCT (frånvaro av lämplighet för flebotomi), möttes vid vecka 28 (62,2 % i ruxolitinib-armen mot 18,7 % i BAT-armen). Det viktigaste sekundära effektmåttet, definierat som den andel patienter som uppnådde fullständig hematologisk remission vid vecka 28, möttes också (23,0 % i ruxolitinib-armen mot 5,3 % i BAT-armen).

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)
Två randomiserade fas 3-, öppna multicenterstudier undersökte ruxolitinib hos patienter 12 år och äldre med akut GVHD (REACH2) och kronisk GVHD (REACH3) efter allogen stamcellstransplantation (alloSCT) och otillräckligt svar på kortikosteroider och/eller andra systemiska terapier. Startdosen av ruxolitinib var 10 mg två gånger dagligen.

Akut GVHD
I REACH2 randomiserades 309 patienter med kortikosteroidrefraktär, akut GVHD av grad II till IV 1:1 till ruxolitinib eller BAT. Patienterna stratifierades efter svårighetsgraden av akut GVHD vid tidpunkten för randomisering. Kortikosteroidrefraktäritet bestämdes när patienter hade progression efter minst 3 dagar, misslyckades med att uppnå svar efter 7 dagar eller misslyckades med kortikosteroidnedtrappning.

BAT valdes ut av prövaren patient för patient och inkluderade antitymocytglobulin (ATG), extrakorporeal fotoferes (ECP), mesenkymala stromaceller (MSC), lågdos metotrexat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hämmare (everolimus eller sirolimus), etanercept eller infliximab.

Förutom ruxolitinib eller BAT kunde patienter ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inkluderande antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Ruxolitinib lades till vid fortsatt användning av kortikosteroider och/eller kalcineurinhämmare (CNI) såsom ciklosporin eller takrolimus och/eller topikala eller inhalerade kortikosteroidterapier enligt institutionella riktlinjer.

Patienter som fått en tidigare systemisk behandling annan än kortikosteroider och CNI för akut GVHD var berättigade att inkluderas i studien. Förutom kortikosteroider och CNI, fick tidigare systemiskt läkemedel för akut GVHD fortsätta endast om det användes för profylax för akut GVHD (dvs. påbörjades före diagnosen av akut GVHD) enligt vanlig medicinsk praxis.

Patienter på BAT kunde gå över till ruxolitinib efter dag 28 om de uppfyllde följande kriterier:
- Misslyckades med att uppfylla definitionen av svar enligt det primära effektmåttet (fullständigt svar [CR] eller partiellt svar [PR]) på dag 28; ELLER
- förlorade svaret därefter och uppfyllde kriterierna för progression, blandat svar eller inget svar, vilket nödvändiggjorde ny ytterligare systemisk immunsuppressiv behandling för akut GVHD, OCH
- hade inga tecken/symtom på kronisk GVHD.

Nedtrappning av ruxolitinib tillåts efter besöket dag 56 för patienter med behandlingssvar.

Demografi vid studiestart och sjukdomsegenskaper balanserades mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 54 år (intervall 12 till 73 år). Studien inkluderade 2,9 % ungdomar, 59,2 % män och 68,9 % vita patienter. Majoriteten av de inskrivna patienterna hade malign underliggande sjukdom.

Svårighetsgraden av akut GVHD var grad II hos 34 % respektive 34 %, grad III hos 46 % respektive 47 % och grad V hos 20 % respektive 19 % av ruxolitinib- och BAT-armarna.

Orsakerna till patienters otillräckliga svar på kortikosteroider i ruxolitinib- och BAT-armarna var i) misslyckande med att uppnå svar efter 7 dagars kortikosteroidbehandling (46,8 % respektive 40,6 %), ii) misslyckande med kortikosteroidnedtrappning (30,5 % respektive 31,6 %) eller iii) sjukdomsprogression efter 3 dagars behandling (22,7 % respektive 27,7 %).

Bland alla patienter med akut GVHD var hud (54,0 %) och nedre mag-tarmkanalen (68,3 %) bland de vanligaste organen som berördes. Fler patienter i ruxolitinib-armen hade akut GVHD som berörde hud (60,4 %) och lever (23,4 %), jämfört med BAT-armen (hud: 47,7 % och lever: 16,1 %).

De vanligast använda tidigare systemiska behandlingarna vid akut GVHD var kortikosteroider + CNI (49,4 % i ruxolitinib-armen och 49,0 % i BAT-armen).

Det primära effektmåttet var den totala svarsfrekvensen (ORR) på dag 28, definierad som andelen patienter i varje arm med ett fullständigt svar (CR) eller ett partiellt svar (PR) utan krav på ytterligare systemiska terapier för en tidigare progression, blandat svar eller bortfall baserat på prövarens bedömning enligt kriterierna av Harris et al. (2016).

Det viktigaste sekundära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde en CR eller PR vid dag 28 och bibehöll en CR eller PR vid dag 56.

REACH2 uppfyllde sitt primära mål. ORR på dag 28 av behandlingen var högre i ruxolitinib-armen (62,3 %) jämfört med BAT-armen (39,4 %). Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna (stratifierat Cochrane-Mantel-Haenszel-test p<0,0001, tvåsidigt, OR: 2,64; 95 % CI: 1,65, 4,22).

Det fanns också en högre andel patienter med fullständigt svar i ruxolitinib-armen (34,4 %) jämfört med BAT-armen (19,4 %).

ORR vid dag 28 var 76% för GVHD av grad II, 56% för GVHD av grad III och 53 % för GVHD av grad IV i ruxolitinib-armen och 51 % för GVHD av grad II, 38 % för GVHD av grad III och 23 % för GVHD av grad IV i BAT-armen.

Bland de som inte svarade på dag 28 i ruxolitinib- och BAT-armarna hade 2,6 % respektive 8,4 % sjukdomsprogression.

Övergripande resultat presenteras i tabell 11.

Tabell 11 Total svarsfrekvens vid dag 28 i REACH2

	Ruxolitinib N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95 % CI**	**n (%)**	**95 % CI**
Total svarsfrekvens	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95 % CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-värde (2-sidigt)	p <0,0001			
Komplett svar	53 (34,4)		30 (19,4)	
Partiellt svar	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studien uppfyllde det sekundära effektmåttet baserat på den primära dataanalysen. Varaktig ORR dag 56 var 39,6 % (95 % CI: 31,8; 47,8) i ruxolitinib-armen och 21,9 % (95 % CI: 15,7; 29,3) i BAT-armen. Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsarmarna (OR: 2,38; 95 % CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Andelen patienter med CR var 26,6 % i ruxolitinib-armen jämfört med 16,1 % i BAT-armen. Totalt gick 49 patienter (31,6 %) som ursprungligen randomiserades till BAT-armen över till ruxolitinib-armen.

Kronisk GVHD
I REACH3 randomiserades 329 patienter med måttlig eller svår kortikosteroidrefraktär, kronisk GVHD 1:1 till ruxolitinib eller BAT. Patienterna stratifierades efter svårighetsgraden av kronisk GVHD vid tidpunkten för randomiseringen. Kortikosteroidrefraktäritet fastställdes när patienter hade bristande svar eller sjukdomsprogression efter 7 dagar, eller hade sjukdomsbeständighet i 4 veckor eller misslyckats med kortikosteroidnedtrappning två gånger.

BAT valdes ut av prövaren patient för patient och inkluderade extrakorporeal fotoferes (ECP), lågdos metotrexat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hämmare (everolimus eller sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib eller ibrutinib.

Förutom ruxolitinib eller BAT kunde patienter ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inkluderande antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Fortsatt användning av kortikosteroider och CNI såsom ciklosporin eller takrolimus och topikala eller inhalerade kortikosteroidterapier var tillåtna enligt institutionella riktlinjer.

Patienter som fått en tidigare systemisk behandling förutom kortikosteroider och/eller CNI för kronisk GVHD var berättigade att inkluderas i studien. Förutom kortikosteroider och CNI, fick tidigare systemiskt läkemedel för kronisk GVHD fortsätta endast om det användes för profylax för kronisk GVHD (dvs. påbörjades före diagnosen av kronisk GVHD) enligt vanlig medicinsk praxis.

Patienter på BAT kunde gå över till ruxolitinib på dag 169 och därefter på grund av sjukdomsprogression, blandat svar eller oförändrat svar, på grund av toxicitet för BAT eller på grund av förvärrad kronisk GVHD.

Effekten hos patienter som övergår från aktiv akut GVHD till kronisk GVHD utan nedtrappning av kortikosteroider och eventuell systemisk behandling är okänd. Effekten vid akut eller kronisk GVHD efter donatorlymfocytinfusion (DLI) och hos patienter som inte tolererade steroidbehandling är okänd.

Nedtrappning av ruxolitinib var tillåten efter besöket vid dag 169.

Demografi vid studiestart och sjukdomsegenskaper balanserades mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 49 år (intervall 12 till 76 år). Studien inkluderade 3,6 % ungdomar, 61,1 % män och 75,4 % vita patienter. Majoriteten av de inskrivna patienterna hade malign underliggande sjukdom.

Svårighetsgraden vid diagnos av kortikosteroidrefraktär, kronisk GVHD balanserades mellan de två behandlingsarmarna, med 41 % respektive 45 % måttlig och 59 % respektive 55 % svår, i ruxolitinib- och BAT-armarna.

Patienternas otillräckliga svar på kortikosteroider i ruxolitinib- och BAT-armen kännetecknades av i) avsaknad av svar eller sjukdomsprogression efter kortikosteroidbehandling i minst 7 dagar med 1 mg/kg/dag av prednisonekvivalenter (37,6 % respektive 44,5 %).), ii) sjukdomsbeständighet efter 4 veckor vid 0,5 mg/kg/dag (35,2 % och 25,6 %), eller iii) kortikosteroidberoende (27,3 % respektive 29,9 %).

Bland alla patienter hade 73 % respektive 45 % hud- och lungpåverkan i ruxolitinib-armen, jämfört med 69 % respektive 41 % i BAT-armen.

De oftast använda tidigare systemiska behandlingarna vid kronisk GVHD var enbart kortikosteroider (43 % i ruxolitinib-armen och 49 % i BAT-armen) och kortikosteroider + CNI (41 % patienter i ruxolitinib-armen och 42 % i BAT-armen).

Det primära effektmåttet var ORR på dag 169, definierat som andelen patienter i varje arm med en CR eller en PR utan krav på ytterligare systemiska terapier för en tidigare progression, blandat svar eller uteblivet svar baserat på prövarens bedömning enligt National Institutes of Health (NIH) kriterier.

Ett viktigt sekundärt effektmått var felfri överlevnad (FFS), ett sammansatt effektmått för tid-till-händelse, som inkluderar den tidigaste av följande händelser: i) återfall av underliggande sjukdom eller död på grund av underliggande sjukdom, ii) dödlighet utan återfall, eller iii) tillägg eller initiering av annan systemisk behandling för kronisk GVHD.

REACH3 uppfyllde sitt primära mål. Vid tidpunkten för primär analys (databrytpunkt: 8 maj 2020) var ORR vid vecka 24 högre i ruxolitinib-armen (49,7 %) jämfört med BAT-armen (25,6 %). Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna (stratifierat Cochrane-Mantel-

Haenszel-test p<0,0001, tvåsidigt, OR: 2,99; 95 % CI: 1,86; 4,80). Resultaten presenteras i tabell 12.

Bland de som inte svarade vid dag 169 i ruxolitinib- och BAT-armarna hade 2,4 % respektive 12,8 % sjukdomsprogression.

Tabell 12 Total svarsfrekvens vid dag 169 i REACH3

	Ruxolitinib N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95 % CI**	**n (%)**	**95 % CI**
Total svarsfrekvens	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95 % CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-värde (2-sidigt)	p<0,0001			
Komplett svar	11 (6,7)		5 (3,0)	
Partiellt svar	71 (43,0)		37 (22,6)	

Det viktigaste sekundära effektmåttet, FFS, visade en statistiskt signifikant 63 % riskreduktion med ruxolitinib jämfört med BAT (HR: 0,370; 95 % KI: 0,268; 0,510, p<0,0001). Efter 6 månader var majoriteten av FFS-händelserna ”tillägg eller initiering av en annan systemisk behandling av kronisk GVHD” (sannolikheten för den händelsen var 13,4 % mot 48,5 % för ruxolitinib- respektive BAT-armarna). Resultaten för ”återfall av underliggande sjukdom” och dödlighet utan återfall (non-relapse mortality, NRM) var 2,46 % mot 2,57 % och 9,19 % mot 4,46 %, i ruxolitinib- respektive BAT-armarna. Ingen skillnad i kumulativ incidens mellan behandlingsarmarna observerades när man fokuserade enbart på NRM.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller ruxolitinib, för alla grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av MF och PV. Hos pediatriska patienter över 2 år med GVHD stöds säkerheten och effekten av ruxolitinib av belägg från de randomiserade fas 3-studierna REACH2 och REACH3 och från de öppna, enarmade fas 2-studierna

REACH4 och REACH5 (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2). Den enarmade designen isolerar inte ruxolitinibs bidrag till den totala effekten.

Akut GVHD
I REACH4 behandlades 45 pediatriska patienter med akut GVHD av grad 2 till grad 4 med ruxolitinib och kortikosteroider +/– CNI för att utvärdera säkerheten, effekten och farmakokinetiken hos ruxolitinib.

Patienterna rekryterades till 4 grupper beroende på ålder (grupp 1 [≥12 år till <18 år, N=18], grupp 2 [≥6 år till <12 år, N=12], grupp 3 [≥2 år till <6 år, N=15] och grupp 4 [≥28 dagar till <2 år, N=0]). De doser som användes var 10 mg två gånger dagligen för grupp 1, 5 mg två gånger dagligen för grupp 2 och 4 mg/m^2 två gånger dagligen för grupp 3 och patienterna behandlades i 24 veckor eller tills läkemedlet sattes ut. Ruxolitinib administrerades antingen som 5 mg-tablett eller som kapsel/oral lösning till pediatriska patienter <12 år.

De rekryterade patienterna hade antingen steroidrefraktär sjukdom eller var behandlingsnaiva. Patienterna bedömdes som steroidrefraktära i enlighet med institutionella kriterier eller läkarens bedömning om inga sådana kriterier fanns, och högst en tidigare systemisk behandling mot akut GVHD i tillägg till kortikosteroider var tillåten. Patienterna bedömdes som behandlingsnaiva om de inte hade fått någon tidigare systemisk behandling mot akut GVHD (undantaget högst 72 timmars tidigare systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller motsvarande efter debuten av akut GVHD). Förutom ruxolitinib behandlades patienterna med systemiska kortikosteroider och/eller CNI (ciklosporin eller takrolimus), och även topikala kortikosteroider var tillåtna enligt institutionella riktlinjer. I REACH4 behandlades 40 patienter (88,9 %) samtidigt med CNI.

Patienterna kunde också ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inklusive antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Ruxolitinib skulle sättas ut om patienten inte svarat på behandlingen mot akut GVHD dag 28.

Nedtrappning av ruxolitinib var tillåten efter besöket dag 56.

Av patienterna var 62,2 % (n=28) män och 37,8 % (n=17) kvinnor. 27 patienter (60,0 %) hade en underliggande malignitet, vanligast var leukemi (26 patienter, 57,8 %). Av de 45 pediatriska patienterna som deltog i REACH4 hade 13 (28,9 %) behandlingsnaiv akut GVHD och 32 (71,1 %) hade steroidrefraktär akut GVHD. Vid baslinjen hade 64,4 % av patienterna GVHD grad 2, 26,7 % hade grad 3 och 8,9 % hade grad 4.

Total svarsfrekvens (ORR) dag 28 (primärt effektmått) i REACH4 var 84,4 % (90 % CI: 72,8; 92,5) hos samtliga patienter, med CR hos 48,9 % och PR hos 35,6 % av patienterna. I förhållande till status före behandling var ORR dag 28 90,6 % hos steroidrefraktära (SR) patienter.

Frekvensen varaktig ORR dag 56 (viktigt sekundärt effektmått) uppmätt som andelen patienter som uppnått CR eller PR dag 28 och hos vilka CR eller PR kvarstod dag 56) var 66,7 % hos samtliga patienter i REACH4, och 68,8 % hos steroidrefraktära patienter.

Kronisk GVHD
I REACH5 behandlades 45 pediatriska patienter med måttlig eller svår kronisk GVHD med ruxolitinib och kortikosteroider +/– CNI för att utvärdera säkerheten, effekten och farmakokinetiken hos ruxolitinib.

Patienterna rekryterades till 4 grupper beroende på ålder (grupp 1 [≥12 år till <18 år, N=22], grupp 2 [≥6 år till <12 år, N=16], grupp 3 [≥2 år till <6 år, N=7] och grupp 4 [≥28 dagar till <2 år, N=0]). De doser som användes var 10 mg två gånger dagligen för grupp 1, 5 mg två gånger dagligen för grupp 2 och 4 mg/m^2 två gånger dagligen för grupp 3 och patienterna behandlades i 39 cykler/156 veckor eller tills läkemedlet sattes ut. Ruxolitinib administrerades antingen som 5 mg-tablett eller som oral lösning till pediatriska patienter <12 år.

De rekryterade patienterna hade antingen steroidrefraktär sjukdom eller var behandlingsnaiva. Patienterna bedömdes som steroidrefraktära enligt institutionella kriterier eller läkarens bedömning om inga sådana kriterier fanns, och högst en tidigare systemisk behandling mot kronisk GVHD i tillägg till kortikosteroider var tillåten. Patienterna bedömdes som behandlingsnaiva om de inte hade fått någon tidigare systemisk behandling mot kronisk GVHD (undantaget högst 72 timmars tidigare systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller motsvarande efter debuten av kronisk GVHD). Förutom ruxolitinib fortsatte patienterna behandlas med systemiska kortikosteroider och/eller CNI (ciklosporin eller takrolimus), och även topikala kortikosteroider var tillåtna enligt institutionens riktlinjer. I REACH5 behandlades 23 patienter (51,1 %) samtidigt med CNI. Patienterna kunde också ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inklusive antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Ruxolitinib skulle sättas ut om patienten inte svarat på behandlingen mot kronisk GVHD dag 169.

Nedtrappning av ruxolitinib var tillåten efter besöket dag 169.

Av patienterna var 64,4 % (n=29) män och 35,6 % (n=16) kvinnor. 30 patienter (66,7 %) hade tidigare genomgått transplantation eller hade en underliggande malignitet, vanligast var leukemi (27 patienter, 60 %).

Av de 45 pediatriska patienterna som deltog i REACH5 var 17 (37,8 %) behandlingsnaiva kroniska GVHD-patienter och 28 (62,2 %) var steroidrefraktära kroniska GVHD-patienter. Sjukdomen var allvarlig hos 62,2 % av patienterna och måttlig hos 37,8 % av patienterna. 31 patienter (68,9 %) hade hudengagemang, 18 (40 %) hade engagemang i munhålan och 14 (31,1 %) hade lungengagemang.

ORR dag 169 (primärt effektmått) i REACH5 var 40 % (90 % CI: 27,7; 53,3) hos alla pediatriska patienter, och 39,3 % hos steroidrefraktära patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ruxolitinib är en klass 1-substans enligt det biofarmaceutiska klassificeringssystemet (BCS), med hög permeabilitet, hög löslighet och snabb upplösning. I kliniska studier absorberades ruxolitinib snabbt efter peroral administrering och maximal plasmakoncentration (Cmax) uppnåddes cirka 1 timme efter dosering. Baserat på en massbalansstudie på människa är den perorala absorptionen av ruxolitinib, som ruxolitinib eller metaboliter bildade under första passagen, 95 % eller högre. Genomsnittlig Cmax och total exponering (AUC) ökade proportionellt över ett enkeldosintervall på 5 till 200 mg. Ingen kliniskt relevant förändring av ruxolitinibs farmakokinetik vid administrering tillsammans med en fettrik måltid konstaterades. Genomsnittlig Cmax minskade måttligt (24 %) medan genomsnittlig AUC var nästan oförändrad (4 % ökning) vid dosering med en fettrik måltid.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state är ca 75 liter hos MF- och PV-patienter, 67,5 liter hos ungdomar och vuxna med akut GVHD och 60,9 liter hos ungdomar och vuxna med kronisk GVHD. Genomsnittlig distributionsvolym vid steady state är cirka 30 liter hos pediatriska patienter med akut eller kronisk GVHD och en kroppsyta (BSA) under 1 m^2. Vid kliniskt relevanta koncentrationer av ruxolitinib är bindningen till plasmaproteiner *in vitro* cirka 97 %, främst till albumin. En studie med helkroppsautoradiografi på råtta har visat att ruxolitinib inte penetrerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Ruxolitinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 (>50 %), med ytterligare bidrag från CYP2C9. Modersubstansen är den dominerande formen i human plasma och svarar för cirka 60 % av det läkemedelsrelaterade materialet i cirkulationen. Två aktiva huvudmetaboliter återfinns i plasma, vilka representerade 25 % respektive 11 % av AUC för modersubstansen. Dessa metaboliter har 20-50 % av modersubstansens JAK-relaterade farmakologiska aktivitet. Totalsumman av alla aktiva metaboliter bidrar till 18 % av ruxolitinibs totala farmakodynamik. Vid kliniskt relevanta koncentrationer hämmar ruxolitinib inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 och är inte en potent inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 baserat på studier *in vitro*. Data från *in vitro* tyder på att ruxolitinib kan hämma P-gp och BCRP.

Eliminering

Ruxolitinib elimineras huvudsakligen via metabolism. Den genomsnittliga halveringstiden i elimineringsfasen för ruxolitinib i plasma är cirka 3 timmar. Efter en enkeldos av [^{14}C]-märkt ruxolitinib till friska vuxna studiedeltagare, skedde elimineringen främst genom metabolism; 74 % av radioaktiviteten utsöndrades i urin och 22 % i feces. Oförändrad modersubstans stod för mindre än 1 % av den totalt utsöndrade radioaktiviteten.

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionaliteten visades i studier med enkeldos och multipla doser.

Särskilda populationer

Effekter av ålder, kön och etniskt ursprung
Baserat på studier hos friska studiedeltagare observerades inga relevanta skillnader i ruxolitinibs farmakokinetik med hänsyn till kön eller etniskt ursprung.

Populationsfarmakokinetik
I en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos MF-patienter sågs inget samband mellan oralt clearance och patientens ålder eller etniska ursprung. Förutsett oralt clearance var 17,7 l/tim hos kvinnor och 22,1 l/tim hos män, med en interindividuell variabilitet på 39 % hos MF-patienter. Clearance var 12,7 l/tim hos PV-patienter, med en interindividuell variabilitet på 42 % och ingen relation sågs mellan oralt clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserad på en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos PV-patienter. Clearance var 10,4 l/tim hos ungdomar och vuxna patienter med akut GVHD och 7,8 l/tim hos ungdomar och vuxna patienter med kronisk GVHD, med en variabilitet mellan patienter på 49 %. Hos pediatriska patienter med akut eller kronisk GVHD och en BSA under 1 m^2 låg clearance mellan 6,5 och 7 l/tim. Inget samband var uppenbart mellan oral clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserat på en farmakokinetisk utvärdering av populationen hos patienter med GVHD. Vid en dos på 10 mg två gånger dagligen ökade exponeringen hos GVHD-patienter med liten BSA. Hos försökspersoner med en kroppsyta på 1 m^2, 1,25 m^2 och 1,5 m^2 var den förväntade medelexponeringen (AUC) 31 %, 22 % respektive 12 % högre än en typisk vuxen (1,79 m^2).

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för ruxolitinib hos pediatriska patienter <18 år med MF och PV har inte fastställts.

Liksom hos vuxna patienter med GVHD absorberades ruxolitinib snabbt efter oral administrering till pediatriska patienter med GVHD. En dos på 5 mg två gånger dagligen till barn mellan 6 och 11 år gav jämförbar exponering som en dos på 10 mg två gånger dagligen till ungdomar och vuxna med akut och kronisk GVHD, vilket bekräftar metoden med exponeringsmatchning som används för extrapolering. Hos barn mellan 2 och 5 år med akut och kronisk GVHD ledde exponeringsmatchning till ett doseringsförslag på 8 mg/m^2 två gånger dagligen.

Ruxolitinib har inte utvärderats hos pediatriska patienter under 2 år med akut eller kronisk GVHD, varför modeller med åldersrelaterade aspekter hos yngre patienter har använts för att predikera exponering hos dessa patienter, baserat på data för vuxna patienter.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av en grupp poolade pediatriska patienter med akut eller kronisk GVHD minskar clearance av ruxolitinib med minskande kroppsyta. Efter korrigering för kroppsytans påverkan hade inga andra demografiska faktorer några kliniskt signifikanta effekter på exponeringen för ruxolitinib, såsom ålder, kroppsvikt eller BMI (kroppsmasseindex).

Nedsatt njurfunktion
Njurfunktionen bestämdes med hjälp av både Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) och urinkreatinin. Efter en enkeldos ruxolitinib på 25 mg var exponeringen av ruxolitinib likartad hos studiedeltagare med olika grader av njurfunktionsnedsättning respektive studiedeltagare med normal njurfunktion. Emellertid tenderade plasma-AUC-värden för ruxolitinib att stiga med ökande svårighetsgrad av njurfunktionsnedsättning och ökade mest påtagligt hos studiedeltagare med grav njurfunktionsnedsättning. Det är okänt om den ökade exponeringen för metaboliter medför säkerhetsrisker. En dosändring rekommenderas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2). Dosering endast på dialysdagar minskar exponeringen för metaboliter, men även den farmakodynamiska effekten, särskilt på dagarna mellan dialys.

Nedsatt leverfunktion
Efter en enkeldos ruxolitinib på 25 mg till patienter med varierande grader av leverfunktionsnedsättning ökade genomsnittlig AUC för ruxolitinib hos patienter med lindrig, måttlig och grav leverfunktionsnedsättning med 87 %, 28 % respektive 65 %, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Det fanns inget tydligt samband mellan AUC och graden av leverfunktionsnedsättning baserad på Child-Pugh-poäng. Den terminala halveringstiden var förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontroller (4,1 till 5,0 timmar mot 2,8 timmar). En dossänkning på cirka 50 % rekommenderas till MF- och PV-patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med GVHD och med nedsatt leverfunktion som inte är relaterad till GVHD, ska startdosen av ruxolitinib minskas med 50 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ruxolitinib har utvärderats i studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter samt i en karcinogenicitetsstudie. Målorgan associerade med ruxolitinibs farmakologiska verkan i studier med upprepade doser är benmärg, perifert blod och lymfvävnader. Infektioner som vanligen är förenade med immunhämning noterades hos hund. Ogynnsamma blodtryckssänkningar tillsammans med ökad hjärtfrekvens noterades i en telemetristudie på hund och en ogynnsam minskning av minutvolymen noterades i en respiratorisk studie på råtta. I studierna på hund och råtta var marginalerna (baserat på obundet Cmax) vid den biverkningsfria nivån, 15,5- respektive 10,4-faldigt större än den maximala dos som rekommenderas till människa på 25 mg två gånger dagligen. Inga effekter noterades i en utvärdering av ruxolitinibs neurofarmakologiska effekter.

I studier på unga råttor resulterade administrering av ruxolitinib i effekter på tillväxt och benmått. Minskad bentillväxt observerades vid doser ≥5 mg/kg/dag när behandlingen påbörjades på postnatal dag 7 (jämförbar med nyfödd) och vid ≥15 mg/kg/dag när behandlingen startades på postnatal dag 14 eller 21 (jämförbar med spädbarn, 1-3 år). Frakturer och förtida terminering hos råttor observerades vid doser ≥30 mg/kg/dag när behandlingen påbörjades postnatalt dag 7. Baserat på obundet AUC var exponeringen vid NOAEL (ingen observerad skadlig effektnivå) hos unga råttor behandlade så tidigt som postnatal dag 7, 0,3 gånger den hos vuxna patienter vid 25 mg två gånger dagligen, medan minskad bentillväxt och frakturer inträffade vid exponeringar som var 1,5- och 13-faldiga hos vuxna patienter vid 25 mg två gånger dagligen. Effekterna var generellt allvarligare när administrering initierades tidigare i postnataltiden. Annat än benutveckling var effekterna av ruxolitinib hos unga råttor liknande de hos vuxna råttor. Unga råttor är känsligare än vuxna råttor för toxicitet av ruxolitinib.

Ruxolitinib gav en minskad fostervikt och en ökad postimplantationsförlust i djurstudier. Det fanns inga tecken på en teratogen effekt hos råtta och kanin. Men exponeringsmarginalerna jämfört med den högsta kliniska dosen var låg och resultaten är därför av begränsad relevans för människa. Inga effekter på fertiliteten noterades. I en studie av pre- och postnatal utveckling observerades en något förlängd gestationsperiod, minskat antal implantationsställen och minskat antal framfödda ungar. Hos ungarna observerades minskad genomsnittlig initial kroppsvikt och en kort period med minskad genomsnittlig viktökning. Hos lakterande råtta utsöndrades ruxolitinib och/eller dess metaboliter i mjölken med en koncentration som var 13 gånger högre än plasmakoncentrationen hos modern. Ruxolitinib var varken mutagent eller klastogent. Ruxolitinib var inte karcinogent i Tg.rasH2-transgen musmodell.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K-30
Natriumstärkelseglykolat
Hydroxipropylcellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/PVC-aluminiumblister eller perforerade endosblister.

- Förpackningsstorlekar innehållande 14, 20, 56 eller 196 tabletter eller multipack innehållande 168 tabletter (3 förpackningar med 56 tabletter) i blisterförpackningar.
- Förpackningsstorlekar innehållande 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eller 196 × 1 tabletter eller multipack innehållande 168 × 1 tabletter (3 förpackningar med 56 × 1 tabletter) i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
EU/1/26/2076/001
EU/1/26/2076/002
EU/1/26/2076/003
EU/1/26/2076/004
EU/1/26/2076/005
EU/1/26/2076/006
EU/1/26/2076/007
EU/1/26/2076/008
EU/1/26/2076/009
EU/1/26/2076/010

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
EU/1/26/2076/011
EU/1/26/2076/012
EU/1/26/2076/013
EU/1/26/2076/014
EU/1/26/2076/015
EU/1/26/2076/016
EU/1/26/2076/017
EU/1/26/2076/018
EU/1/26/2076/019

EU/1/26/2076/020

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
EU/1/26/2076/021
EU/1/26/2076/022
EU/1/26/2076/023
EU/1/26/2076/024
EU/1/26/2076/025
EU/1/26/2076/026
EU/1/26/2076/027
EU/1/26/2076/028
EU/1/26/2076/029
EU/1/26/2076/030

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
EU/1/26/2076/031
EU/1/26/2076/032
EU/1/26/2076/033
EU/1/26/2076/034
EU/1/26/2076/035
EU/1/26/2076/036
EU/1/26/2076/037
EU/1/26/2076/038
EU/1/26/2076/039
EU/1/26/2076/040

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18.	**UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.
Multipack 168 × 1 (3 förpackningar med 56 × 1) tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.
56 × 1 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva logo

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön





UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18.	**UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.
Multipack 168 × 1 (3 förpackningar med 56 × 1) tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.
56 × 1 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva logo

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön





UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18.	**UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.
Multipack 168 × 1 (3 förpackningar med 56 × 1) tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.
56 × 1 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva logo

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön





UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18.	**UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.
Multipack 168 × 1 (3 förpackningar med 56 × 1) tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tablett

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.
56 × 1 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva logo

3. UTGÅNGSDATUM

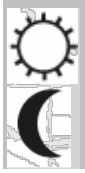
EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön



B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är till för dig eller ditt barn – men i bipacksedeln står det bara ”du”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ruxolitinib Zentiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ruxolitinib Zentiva
3. Hur du tar Ruxolitinib Zentiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ruxolitinib Zentiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ruxolitinib Zentiva är och vad det används för

Ruxolitinib Zentiva innehåller den aktiva substansen ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva används för att behandla vuxna patienter med en förstorad mjälte eller med symtom relaterade till myelofibros, en sällsynt form av blodcancer.
Ruxolitinib Zentiva används också för att behandla vuxna patienter med polycytemia vera som är resistenta mot eller intoleranta mot hydroxiurea.

Ruxolitinib Zentiva används också för att behandla:
- barn från 28 dagars ålder och vuxna med akut transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD).
- barn från 6 månaders ålder och vuxna med kronisk GVHD.

Det finns två former av GVHD: en tidig form som kallas akut GVHD, som vanligtvis utvecklas strax efter transplantationen och kan påverka hud, lever och mag-tarmkanalen, och en form som kallas kronisk GVHD, som utvecklas senare, vanligtvis veckor till månader efter transplantationen. Nästan alla organ kan påverkas av kronisk GVHD.

Hur Ruxolitinib Zentiva verkar
Förstoring av mjälten är ett av kännetecknen vid myelofibros. Myelofibros är en rubbning i benmärgen, som innebär att märgen ersätts med ärrvävnad. Den onormala benmärgen kan inte längre producera tillräckligt med normala blodkroppar, vilket leder till att mjältens storlek ökar betydligt. Genom att blockera aktiviteten hos vissa enzymer (som kallas januskinaser) kan Ruxolitinib Zentiva minska mjältens storlek hos patienter med myelofibros och lindra symtom som feber, nattliga svettningar, skelettsmärta och viktminskning hos patienter med myelofibros. Ruxolitinib Zentiva kan bidra till att minska risken för allvarliga blod- eller kärlkomplikationer.

Polycytemia vera är en sjukdom i benmärgen, vid vilken benmärgen producerar för många röda blodkroppar. Blodet blir tjockare till följd av det ökade antalet röda blodkroppar. Ruxolitinib Zentiva kan lindra symtomen, minska mjältstorlek och volymen av röda blodkroppar som produceras hos

patienter med polycytemia vera, genom att selektivt blockera enzymer som kallas Januskinaser (JAK1 och JAK2), vilket potentiellt minskar risken för allvarliga blod- eller kärlkomplikationer.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD) är en komplikation som uppstår efter transplantation när specifika celler (T-celler) i donatorns transplantat (t.ex. benmärg) inte känner igen värdcellerna/organen och attackerar dem. Genom att selektivt blockera enzymer som kallas Janus Associated Kinases (JAK1 och JAK2), minskar Ruxolitinib Zentiva tecken och symtom på de akuta och kroniska formerna av GVHD som leder till sjukdomsförbättring och överlevnad av de transplanterade cellerna.

Fråga din läkare om du undrar hur Ruxolitinib Zentiva verkar eller varför du har fått det ordinerat.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ruxolitinib Zentiva

Följ läkarens anvisningar noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i den här bipacksedeln.

Ta inte Ruxolitinib Zentiva
- om du är allergisk mot ruxolitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid eller ammar (se avsnitt 2 ”Graviditet, amning och preventivmedel”).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ruxolitinib Zentiva om:
- du har någon infektion. Det kan vara nödvändigt att behandla din infektion innan du börjar med Ruxolitinib Zentiva.
- du någonsin har haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som har eller har haft tuberkulos. Läkaren kan ta prover för att se om du har tuberkulos eller andra infektioner.
- du någonsin har haft hepatit B.
- du har njurbesvär eller du har eller har haft leverbesvär eftersom läkaren kan behöva ge dig en annan dos av Ruxolitinib Zentiva.
- du någonsin har haft cancer, särskilt hudcancer.
- du har eller har haft hjärtproblem.
- du är 65 år eller äldre. Patienter i åldern 65 år och äldre kan löpa ökad risk för hjärtproblem, inklusive hjärtinfarkt och vissa typer av cancer.
- du är rökare eller har rökt tidigare.

Tala om för läkare eller apotekspersonal under behandling med Ruxolitinib Zentiva om:
- du får feber, frossa eller andra symtom på infektioner.
- du får kronisk hosta med blodfärgade upphostningar, feber, nattliga svettningar och viktminskning (dessa kan vara tecken på tuberkulos).
- du har något av följande symtom eller om någon nära dig märker att du har något av dessa symtom: förvirring eller svårigheter att tänka, förlust av balans eller gångsvårigheter, klumpighet, talsvårigheter, minskad styrka eller svaghet i ena sidan av kroppen, suddig och/eller förlust av synen. Detta kan vara tecken på en allvarlig hjärninfektion och din läkare kan föreslå ytterligare undersökningar och uppföljningar.
- du får smärtsamma hudutslag med blåsor (detta är tecken på bältros).
- du har några hudförändringar. Detta kan kräva ytterligare observation, eftersom vissa typer av hudcancer (icke-melanom typ) har rapporterats.
- du plötsligt får andnöd eller andningssvårigheter, bröstsmärtor eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad av benet eller armen, smärta eller ömhet i benen, eller rodnad eller missfärgning på benet eller armen eftersom dessa kan vara tecken på blodproppar i venerna.

Barn och ungdomar
Detta läkemedel är inte avsett att användas av barn eller ungdomar under 18 år, som har sjukdomen myelofibros eller polycytemia vera eftersom det inte har studerats på denna åldersgrupp.

För behandling av transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD) kan Ruxolitinib Zentiva användas till patienter 28 dagar och äldre. Patienter som inte kan svälja tabletter hela ska använda en annan läkemedelsform som är lämplig för deras ålder. Andra läkemedel som innehåller ruxolitinib kan finnas som oral lösning.

Andra läkemedel och Ruxolitinib Zentiva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Medan du tar Ruxolitinib Zentiva ska du aldrig börja med ett nytt läkemedel utan att först kontrollera med läkaren som ordinerade Ruxolitinib Zentiva. Detta inkluderar receptbelagda läkemedel, receptfria läkemedel och naturläkemedel eller alternativa läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du nämner läkemedel som innehåller någon av nämnda aktiva substanser eftersom läkaren kan behöva ändra dosen av Ruxolitinib Zentiva:
- Vissa läkemedel som används för att behandla infektioner:
  - läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (såsom ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol och vorikonazol)
  - antibiotika som används för att behandla bakterieinfektioner (såsom klaritromycin, telitromycin, ciprofloxacin eller erytromycin)
  - läkemedel för behandling av virusinfektioner, inklusive hiv-infektion/aids (såsom amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir)
  - läkemedel för behandling av hepatit C (boceprevir, telaprevir).
- Ett läkemedel för behandling av depression (nefazodon).
- Läkemedel för behandling av högt blodtryck (hypertoni) och tryck över bröstet, tyngdkänsla eller smärta (kronisk kärlkramp) (mibefradil eller diltiazem).
- Ett läkemedel för behandling av halsbränna (cimetidin).
- Ett läkemedel för behandling av hjärtsjukdom (avasimib).
- Läkemedel mot epilepsi som används för att stoppa krampanfall (fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital och andra antiepileptika).
- Läkemedel som används för att behandla tuberkulos (tbc) (rifabutin eller rifampicin).
- Ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet (Johannesört (*Hypericum perforatum*)).

Tala med läkaren om du är osäker på om ovanstående gäller dig.

Graviditet, amning och preventivmedel

Graviditet
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkaren eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.
- Ta inte Ruxolitinib Zentiva under graviditet (se avsnitt 2 ”Ta inte Ruxolitinib Zentiva”).

Amning
- Amma inte medan du tar Ruxolitinib Zentiva (se avsnitt 2 ”Ta inte Ruxolitinib Zentiva”). Rådfråga läkaren.

Preventivmedel
- Att ta Ruxolitinib Zentiva rekommenderas inte för kvinnor som kan bli gravida och som inte använder preventivmedel. Tala med läkaren om hur du använder lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravid under behandling med Ruxolitinib Zentiva.
- Tala med läkaren om du blir gravid medan du använder Ruxolitinib Zentiva.

Körförmåga och användning av maskiner
Om du känner dig yr efter att ha tagit Ruxolitinib Zentiva ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Ruxolitinib Zentiva innehåller laktos och natrium
Ruxolitinib Zentiva innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, ska du kontakta läkaren innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Ruxolitinib Zentiva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkaren eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du börjar behandlingen med Ruxolitinib Zentiva och under behandlingen kommer läkaren att ta blodprover för att hitta den bästa dosen, för att se hur du svarar på behandlingen och om Ruxolitinib Zentiva har en oönskad effekt. Läkaren kan behöva ändra dosen eller avbryta behandlingen. Läkaren kommer att noggrant kontrollera om du har några tecken eller symtom på infektion innan och under behandlingen med Ruxolitinib Zentiva.

Myelofibros
- Vuxna: Den rekommenderade startdosen är 5 till 20 mg två gånger dagligen. Den högsta dosen är 25 mg två gånger dagligen.

Polycytemia vera
- Vuxna: Den rekommenderade startdosen är 10 mg två gånger dagligen. Den högsta dosen är 25 mg två gånger dagligen.

Akut och kronisk transplantat-mot-värdsjukdom
- Barn 6 år upp till mindre än 12 års ålder: Den rekommenderade startdosen är 5 mg två gånger dagligen.
- Barn 12 år och äldre och vuxna: Den rekommenderade startdosen är 10 mg två gånger dagligen.

Andra läkemedel som innehåller ruxolitinib kan finnas som oral lösning för barn under 6 år och för patienter som har svårt att svälja tabletterna hela.

Du ska ta Ruxolitinib Zentiva vid samma tidpunkt varje dag, antingen med eller utan mat.

Läkaren kommer alltid att tala om exakt hur många Ruxolitinib Zentiva-tabletter du ska ta.

Du ska fortsätta att ta Ruxolitinib Zentiva så länge som läkaren säger att du ska göra det.

Om du har tagit för stor mängd av Ruxolitinib Zentiva
Om du av misstag tar mer Ruxolitinib Zentiva än vad läkaren har ordinerat, ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Ruxolitinib Zentiva
Om du har glömt att ta Ruxolitinib Zentiva ska du bara ta nästa dos enligt behandlingsplanen. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta av Ruxolitinib Zentivas biverkningar är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet efter några få dagars till några få veckors behandling.

Myelofibros och polycytemia vera

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Sök medicinsk hjälp omedelbart innan du tar nästa schemalagda dos om du upplever följande allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- tecken på blödning i magsäcken eller tarmen, till exempel svart eller blodig avföring eller blodiga kräkningar
- oväntade blåmärken och/eller blödning, onormal trötthet, andfåddhet under träning eller vid vila, ovanligt blek hud eller täta infektioner – möjliga symtom på blodsjukdom
- smärtsamma hudutslag med blåsor – möjliga symtom på bältros (*herpes zoster*)
- feber, frossa eller andra symtom på infektion
- låg nivå av röda blodkroppar (*anemi*), låg nivå av vita blodkroppar (*neutropeni*) eller låg nivå av blodplättar (*trombocytopeni*).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- tecken på blödning i hjärnan, såsom plötsliga förändrade medvetandenivåer, ihållande huvudvärk, domningar, stickningar, svaghet eller förlamning.

Övriga biverkningar
Andra möjliga biverkningar inkluderar följande listade nedan. Om du upplever dessa biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- hög kolesterolhalt eller fett i blodet *(hypertriglyceridemi)*
- avvikande leverfunktionsvärden
- yrsel
- huvudvärk
- urinvägsinfektion
- viktökning
- feber, hosta, svårighet att andas eller smärtsam andning, väsande andning, smärta i bröstet vid andning – möjliga symtom på lunginflammation
- högt blodtryck *(hypertoni),* som också kan vara orsaken till yrsel och huvudvärk
- förstoppning
- hög lipasnivå i blodet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- minskat antal av alla tre typer av blodkroppar – röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar (*pancytopeni*)
- gaser i magen (*flatulens*).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):
- tuberkulos
- återkommande hepatit B-infektion (vilket kan orsaka gulfärgning av hud och ögon, mörkbrunt färgad urin, högersidig magsmärta, feber och känsla av illamående eller kräkningar).

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Sök medicinsk hjälp omedelbart innan du tar nästa schemalagda dos om du upplever följande allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- tecken på infektioner med feber i samband med:
  - muskelsmärta, hudrodnad och/eller andningssvårigheter *(cytomegalovirusinfektion)*
  - smärta vid urinering (urinvägsinfektion)
  - snabb puls, förvirring och snabb andning (blodförgiftning, som är ett tillstånd som uppstår som svar på en infektion och utbredd inflammation)
- täta infektioner, feber, frossa, ont i halsen eller munsår
- spontan blödning eller blåmärken – möjliga symtom på trombocytopeni som orsakas av låga nivåer av blodplättar.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- huvudvärk
- högt blodtryck *(hypertoni)*
- onormala blodprovsresultat, inklusive:
  - hög nivå av lipas och/eller amylas
  - hög nivå av kolesterol
  - onormal leverfunktion
  - förhöjd nivå av ett muskelenzym (förhöjt kreatinfosfokinas i blodet)
  - förhöjd nivå av kreatinin, ett enzym som kan tyda på att dina njurar inte fungerar korrekt
  - lågt antal av alla tre typer av blodkroppar: röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar *(pancytopeni)*
- illamående
- trötthet, utmattning, blek hud – möjliga symtom på anemi som orsakas av låga nivåer av röda blodkroppar.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- feber, muskelsmärta, smärta eller svårigheter att urinera, dimsyn, hosta, förkylning eller andningssvårigheter – möjliga symtom på infektion med BK-virus
- viktökning
- förstoppning.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ruxolitinib Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg.dat.” eller på blistret efter ”EXP”.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen i Ruxolitinib Zentiva är ruxolitinib.
- Varje 5 mg Ruxolitinib Zentiva-tablett innehåller 5 mg ruxolitinib.
- Varje 10 mg Ruxolitinib Zentiva-tablett innehåller 10 mg ruxolitinib.
- Varje 15 mg Ruxolitinib Zentiva-tablett innehåller 15 mg ruxolitinib.
- Varje 20 mg Ruxolitinib Zentiva-tablett innehåller 20 mg ruxolitinib.

Övriga innehållsämnen är: Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, povidon K-30, natriumstärkelseglykolat, hydroxipropylcellulosa, kolloidal, vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Ruxolitinib Zentiva 5 mg tabletter är vita till benvita, runda tabletter präglade med ”5” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en diameter på cirka 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg tabletter är vita till benvita, runda tabletter präglade med ”10” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en diameter på cirka 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg tabletter är vita till benvita, avlånga tabletter präglade med ”15” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en bredd på cirka 7 mm och en längd på cirka 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg tabletter är vita till benvita, avlånga tabletter präglade med ”20” på ena sidan och släta på den andra sidan, med en bredd på cirka 7,4 mm och en längd på cirka 16,5 mm.

PVC/PCTFE/PVC-aluminiumblister eller perforerade endosblister.
- Förpackningsstorlekar med 14, 20, 56 eller 196 tabletter i blister eller flerpack bestående av 3 kartonger, som vardera innehåller 56 tabletter i blister.
- Förpackningsstorlekar med 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 eller 196 × 1 tabletter i perforerade endosblister eller flerpack innehållande 168 × 1 tabletter (3 förpackningar med 56 × 1 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu