ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse
Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 67,87 mg di lattosio (come monoidrato).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 135,74 mg di lattosio (come monoidrato).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse
Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 203,62 mg di lattosio (come monoidrato).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse
Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 271,49 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
Compresse rotonde bianche-quasi bianche contrassegnate con "5" su un lato e piane sull'altro, con un diametro di circa 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
Compresse rotonde bianche-quasi bianche contrassegnate con "10" su un lato e piane sull'altro, con un diametro di circa 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse
Compresse allungate bianche-quasi bianche contrassegnate con "15" su un lato e piane sull'altro, con una larghezza di ca. 7 mm e una lunghezza di ca. 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse
Compresse allungate bianche-quasi bianche contrassegnate con "20" su un lato e piane sull'altro, con una larghezza di ca. 7,4 mm e una lunghezza di ca. 16,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mielofibrosi (MF)

Ruxolitinib Zentiva è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.

Policitemia vera (PV)

Ruxolitinib Zentiva è indicato per il trattamento di pazienti adulti con policitemia vera che sono resistenti o intolleranti a idrossiurea.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)

GvHD acuta
Ruxolitinib Zentiva è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore ai 28 giorni con malattia del trapianto contro l'ospite acuta che presentano una risposta inadeguata al trattamento con corticosteroidi o altre terapie sistemiche (vedere paragrafo 5.1).

GvHD cronica
Ruxolitinib Zentiva è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore ai 6 mesi con malattia del trapianto contro l'ospite cronica che presentano una risposta inadeguata al trattamento con corticosteroidi o altre terapie sistemiche (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ruxolitinib Zentiva deve essere iniziato solo da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con Ruxolitinib Zentiva deve essere effettuata una conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi.

Monitorare ogni 2-4 settimane la conta ematica completa, inclusa la conta differenziale dei globuli bianchi, fino alla stabilizzazione delle dosi di Ruxolitinib Zentiva, e in seguito come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Dose iniziale
Mielofibrosi (MF)
La dose iniziale raccomandata di Ruxolitinib Zentiva nella MF è basata sulla conta piastrinica (vedere Tabella 1):

Tabella 1 Dosi iniziali nella mielofibrosi

Conta piastrinica	**Dose iniziale**
Maggiore di 200 000/mm^3	20 mg due volte al giorno
Da 100 000 a 200 000/mm^3	15 mg due volte al giorno
Da 75 000 a meno di 100 000/mm^3	10 mg due volte al giorno
Da 50 000 a meno di 75 000/mm^3	5 mg due volte al giorno

Policitemia vera (PV)
La dose iniziale raccomandata di Ruxolitinib Zentiva nella PV è di 10 mg due volte al giorno.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)
La dose iniziale raccomandata di Ruxolitinib Zentiva nella GvHD acuta e cronica è basata sull'età (vedere Tabelle 2 e 3):

Tabella 2 Dose iniziale nella malattia del trapianto contro l'ospite acuta

Gruppo di età	**Dose iniziale**
Età pari o superiore a 12 anni	10 mg due volte al giorno
da 6 anni a meno di 12 anni	5 mg due volte al giorno
da 28 giorni a meno di 6 anni	8 mg/m^2 due volte al giorno

Tabella 3 Dose iniziale nella malattia del trapianto contro l'ospite cronica

Gruppo di età	**Dose iniziale**
Età pari o superiore a 12 anni	10 mg due volte al giorno
da 6 anni a meno di 12 anni	5 mg due volte al giorno
da 6 mesi a meno di 6 anni	8 mg/m^2 due volte al giorno

Queste dosi iniziali nella GvHD possono essere somministrate per i pazienti che possono deglutire le compresse intere.

Le compresse di Ruxolitinib Zentiva non sono adatte a pazienti che non riescono a deglutire le compresse intere e a bambini di età inferiore a 6 anni. Per i pazienti che non riescono a deglutire le compresse intere, potrebbero essere disponibili altre formulazioni con nomi commerciali diversi. Consultare il foglietto illustrativo della rispettiva formulazione per le istruzioni sulla dose iniziale.

Ruxolitinib Zentiva può essere aggiunto ai corticosteroidi e/o inibitori della calcineurina (CNIs).

Modifiche della dose
Le dosi possono essere titolate sulla base dell'efficacia e della sicurezza.

Mielofibrosi e policitemia vera
Se l'efficacia è considerata insufficiente e le conte ematiche sono adeguate, le dosi possono essere aumentate di un massimo di 5 mg due volte al giorno, fino alla dose massima di 25 mg due volte al giorno.

La dose iniziale non deve essere aumentata entro le prime quattro settimane di trattamento e in seguito non più frequentemente di intervalli di 2 settimane.

Il trattamento deve essere interrotto per conte piastriniche inferiori a 50 000/mm^3 o conte assolute di neutrofili inferiori a 500/mm^3. Nella PV, il trattamento deve essere interrotto anche quando l'emoglobina è inferiore a 8 g/dl. Dopo il recupero delle conte ematiche sopra questi livelli, la somministrazione può essere ripresa con dosi di 5 mg due volte al giorno, gradualmente aumentate sulla base di un accurato monitoraggio della conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi.

Devono essere considerate riduzioni di dose se la conta piastrinica diminuisce durante il trattamento come indicato nella Tabella 4, con l'obiettivo di evitare interruzioni di dose per trombocitopenia.

Tabella 4 Raccomandazioni posologiche per pazienti con MF con trombocitopenia

	Dose al momento della diminuzione delle piastrine				
	25 mg due volte al giorno	20 mg due volte al giorno	15 mg due volte al giorno	10 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno
Conta piastrinica	**Nuova dose**				
Da 100 000 a < 125 000/mm^3	20 mg due volte al giorno	15 mg due volte al giorno	Nessuna modifica	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Da 75 000 a < 100 000/mm^3	10 mg due volte al giorno	10 mg due volte al giorno	10 mg due volte al giorno	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Da 50 000 a < 75 000/mm^3	5 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno	Nessuna modifica
Meno di 50 000/mm^3	Sospendere	Sospendere	Sospendere	Sospendere	Sospendere

Nella PV, devono essere considerate riduzioni di dose se l'emoglobina scende al di sotto di 12 g/dL e sono raccomandate se questa scende al di sotto di 10 g/dL.

Malattia del trapianto contro l'ospite
Possono essere necessarie delle riduzioni della dose e delle temporanee interruzioni del trattamento nei pazienti con GvHD con trombocitopenia, neutropenia o livelli elevati di bilirubina a seguito di una terapia di supporto standard inclusi fattori di crescita, terapie antiinfettive e trasfusioni. È raccomandata la riduzione della dose di un livello (da 10 mg due volte al giorno a 5 mg due volte al giorno o da 5 mg due volte al giorno a 5 mg una volta al giorno). Nei pazienti che non riescono a tollerare Ruxolitinib Zentiva alla dose di 5 mg una volta al giorno, il trattamento deve essere interrotto. Le raccomandazioni posologiche dettagliate sono indicate nella Tabella 5.

Tabella 5 Raccomandazioni posologiche durante la terapia con ruxolitinib per pazienti con GvHD con trombocitopenia, neutropenia o un livello elevato di bilirubina totale

Parametro di laboratorio	**Raccomandazioni posologiche**
Conta piastrinica < 20 000/mm^3	Ridurre la dose di Ruxolitinib Zentiva di un livello. In caso di conta piastrinica ≥ 20 000/mm^3 nell'arco di 7 giorni, la dose può essere aumentata fino al livello di dose iniziale, in caso contrario mantenere la dose ridotta.
Conta piastrinica < 15 000/mm^3	Sospendere Ruxolitinib Zentiva fino a conta piastrinica ≥ 20 000/mm^3, quindi riprendere ad un livello di dose inferiore.
Conta assoluta dei neutrofili (ANC) Da ≥ 500/mm^3 a < 750/mm^3	Ridurre Ruxolitinib Zentiva di un livello di dose. Riprendere al livello di dose iniziale in caso di ANC > 1 000/mm^3.
Conta assoluta dei neutrofili < 500/mm^3	Sospendere Ruxolitinib Zentiva fino a ANC > 500/mm^3, quindi riprendere ad un livello di dose inferiore. In caso di ANC > 1 000/mm^3, la dose può essere ripresa al livello iniziale.

Parametro di laboratorio	Raccomandazioni posologiche
Aumento della bilirubina totale non causato da GvHD (GvHD non epatica)	Da > 3,0 a 5,0 × limite superiore della norma (ULN): continuare Ruxolitinib Zentiva ad un livello di dose inferiore fino a ≤ 3,0 × ULN.
	Da > 5,0 a 10,0 × ULN: sospendere Ruxolitinib Zentiva fino a 14 giorni fino ad un livello di bilirubina totale ≤ 3,0 × ULN. In caso di livello di bilirubina totale ≤ 3,0 × ULN, il dosaggio può essere ripreso alla dose corrente. Se la bilirubina totale non si riduce ≤ 3,0 × ULN dopo 14 giorni, riprendere ad un livello di dose inferiore.
	> 10,0 × ULN: sospendere Ruxolitinib Zentiva fino ad un livello di bilirubina totale ≤ 3,0 × ULN, quindi riprendere ad un livello di dose inferiore.
Aumento della bilirubina totale causato da GvHD (GvHD epatica)	> 3,0 × ULN: continuare Ruxolitinib Zentiva ad un livello di dose inferiore fino ad un livello di bilirubina totale ≤ 3,0 × ULN.

Aggiustamento della dose in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A4 o inibitori sia dell'enzima CYP2C9 che del CYP3A4
Quando ruxolitinib viene somministrato con inibitori potenti del CYP3A4 o con inibitori doppi dell'enzima CYP2C9 e del CYP3A4 (es. fluconazolo), la dose unitaria di ruxolitinib deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Deve essere evitato l'uso concomitante di ruxolitinib con dosi di fluconazolo superiori a 200 mg die.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario uno specifico aggiustamento della dose.

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) la dose iniziale raccomandata per i pazienti con MF, PV e GvHD basata sulla conta piastrinica deve essere ridotta di circa il 50% da somministrare due volte al giorno. Durante il trattamento con ruxolitinib i pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

I dati per determinare le migliori opzioni di dose per i pazienti in emodialisi con malattia renale in fase terminale (ESRD) sono limitati. Simulazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche basate sui dati disponibili in questa popolazione suggeriscono che la dose iniziale per i pazienti con MF in emodialisi con ESRD è una dose singola da 15 a 20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore, da somministrare dopo la dialisi e solo il giorno dell'emodialisi. Per i pazienti con MF con una conta piastrinica compresa tra 100 000/mm^3 e 200 000/mm^3 la dose singola raccomandata è di 15 mg. Per i pazienti con MF con una conta piastrinica > 200 000/mm^3 la dose raccomandata è una dose singola di 20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore. Le dosi successive (singola somministrazione o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore) devono essere somministrate solo nei giorni di emodialisi dopo ogni seduta di dialisi.

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con PV in emodialisi con ESRD è una dose singola di 10 mg o due dosi di 5 mg prese a distanza di 12 ore, da somministrare dopo la dialisi e solo il giorno dell'emodialisi. Queste raccomandazioni sulla dose sono basate su simulazioni ed ogni modifica della dose nei pazienti con ESRD deve essere seguita da un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia nei singoli pazienti. Non sono disponibili dati sulla dose da utilizzare in pazienti che sono sottoposti a dialisi peritoneale o a emofiltrazione veno-venosa continua (vedere paragrafo 5.2).

Non ci sono dati disponibili per pazienti con GvHD con ESRD.

Compromissione epatica
Nei pazienti con MF con qualsiasi tipo di compromissione epatica la dose iniziale raccomandata basata sulla conta piastrinica deve essere ridotta di circa il 50% da somministrare due volte al giorno. Le dosi successive devono essere aggiustate sulla base di un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia. Per pazienti con PV la dose iniziale raccomandata è di 5 mg due volte al giorno. La dose di ruxolitinib può essere titolata per ridurre il rischio di citopenia (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa non correlata a GvHD, la dose iniziale di ruxolitinib deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con GvHD con coinvolgimento epatico ed un incremento di bilirubina totale > 3 × ULN, le conte ematiche devono essere monitorate più frequentemente per la tossicità ed è raccomandata una riduzione della dose di un livello.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)
Per i pazienti anziani non sono raccomandati ulteriori aggiustamenti di dose.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ruxolitinib nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni di età con MF e PV non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Interruzione del trattamento
Il trattamento della MF e PV può essere continuato fino a quando la valutazione del rapporto beneficio-rischio rimane positiva. Tuttavia, il trattamento deve essere interrotto dopo 6 mesi se dall'inizio della terapia non c'è stata riduzione delle dimensioni della milza o miglioramento nei sintomi.

Per i pazienti che hanno dimostrato un certo grado di miglioramento clinico, si raccomanda che la terapia con ruxolitinib venga interrotta se i pazienti presentano un aumento del 40% della lunghezza della milza rispetto alla dimensione al basale (all'incirca equivalente ad un aumento del 25% del volume della milza) e non mostrano più un miglioramento tangibile dei sintomi correlati alla malattia.

Nella GvHD, la graduale riduzione di Ruxolitinib Zentiva può essere considerata nei pazienti che hanno risposto al trattamento e dopo aver interrotto il trattamento con corticosteroidi. Si raccomanda una riduzione della dose di Ruxolitinib Zentiva del 50% ogni due mesi. Se si ripresentano segni e sintomi della GvHD durante o dopo la graduale riduzione di Ruxolitinib Zentiva, deve essere preso in considerazione un aumento della dose.

Modo di somministrazione
Ruxolitinib Zentiva deve essere assunto per via orale, con o senza cibo.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve assumere la consueta dose successiva prescritta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Il trattamento con ruxolitinib può causare reazioni avverse al medicinale di tipo ematologico, incluse trombocitopenia, anemia e neutropenia. Prima di iniziare la terapia con Ruxolitinib Zentiva deve essere effettuata una conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi. Il

trattamento deve essere interrotto nei pazienti con MF con conta piastrinica inferiore a 50 000/mm^3 o conta assoluta di neutrofili inferiore a 500/mm^3 (vedere paragrafo 4.2).

È stato osservato che i pazienti con MF con basse conte piastriniche (< 200 000/mm^3) all'inizio della terapia sono più predisposti a sviluppare trombocitopenia durante il trattamento.

La trombocitopenia è generalmente reversibile e di solito viene gestita riducendo la dose o sospendendo temporaneamente ruxolitinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Tuttavia, possono essere necessarie trasfusioni di piastrine come clinicamente indicato.

I pazienti che sviluppano anemia possono richiedere trasfusioni di sangue. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione anche modifiche o interruzioni della dose per i pazienti che sviluppano anemia.

I pazienti con un livello di emoglobina al di sotto di 10,0 g/dL all'inizio del trattamento presentano un rischio più elevato di manifestare durante il trattamento un livello di emoglobina al di sotto di 8,0 g/dL rispetto ai pazienti con un livello di emoglobina più elevato al basale (79,3% verso 30,1%). Per i pazienti con emoglobina al basale al di sotto di 10,0 g/dL si raccomanda un monitoraggio più frequente dei parametri ematologici e dei segni e sintomi clinici delle reazioni avverse al medicinale correlate a ruxolitinib.

La neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500) è stata generalmente reversibile ed è stata gestita mediante sospensione temporanea di ruxolitinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La conta ematica completa deve essere monitorata come clinicamente indicato e la dose aggiustata come richiesto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni

Nei pazienti trattati con ruxolitinib si sono verificate gravi infezioni batteriche, micobatteriche, micotiche, virali ed altre infezioni opportunistiche. I pazienti devono essere valutati per il rischio di sviluppare gravi infezioni. I medici devono osservare attentamente i pazienti in trattamento con Ruxolitinib Zentiva per segni e sintomi di infezioni e intraprendere prontamente un trattamento appropriato. Il trattamento con Ruxolitinib Zentiva non deve essere iniziato fintanto che gravi infezioni attive non si siano risolte.

Nei pazienti trattati con ruxolitinib è stata riportata tubercolosi. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva e inattiva ("latente"), secondo le raccomandazioni locali. Questo può includere la storia medica, il possibile precedente contatto con la tubercolosi, e/o lo screening adeguato come radiografia dei polmoni, test della tubercolina e/o saggio di rilascio di interferone-gamma, come applicabili. Si ricorda ai medici il rischio di risultati falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, soprattutto in pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi.

Aumenti della carica virale dell'epatite B (titolo HBV-DNA), con e senza associati aumenti di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi, sono stati riportati in pazienti con infezioni croniche da HBV che assumevano ruxolitinib. Prima di iniziare il trattamento con Ruxolitinib Zentiva si raccomanda di eseguire lo screening per HBV. I pazienti con infezione cronica da HBV devono essere trattati e monitorati secondo le linee guida cliniche.

Herpes zoster

I medici devono istruire i pazienti riguardo ai segni e ai sintomi precoci di herpes zoster, raccomandando di iniziare il trattamento il più presto possibile.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Durante il trattamento con ruxolitinib è stata riportata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I medici devono prestare particolare attenzione ai sintomi indicativi di PML che i pazienti possono non notare (ad esempio, sintomi o segni di tipo cognitivo, neurologico o psichiatrico). I pazienti devono essere monitorati per uno qualsiasi di questi nuovi sintomi o segni o per un loro peggioramento, e se questi sintomi/segni si verificano, devono essere considerati il ricorso a un neurologo e appropriate misure diagnostiche per la PML. In caso di sospetta PML, ulteriori somministrazioni devono essere sospese fintanto che la PML sia stata esclusa.

Anomalie/aumenti dei lipidi

Il trattamento con ruxolitinib è stato associato ad aumenti dei parametri lipidici, quali colesterolo totale, lipoproteine ad alta densità (colesterolo HDL), lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL) e trigliceridi. Si raccomanda il monitoraggio dei lipidi e il trattamento della dislipidemia secondo le linee guida cliniche.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo di tofacitinib (un altro JAK inibitore) in pazienti di età uguale o superiore ai 50 anni con artrite reumatoide con almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, è stato osservato un tasso più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori, definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio (MI) non fatale e ictus non fatale, con tofacitinib rispetto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

MACE sono stati riportati in pazienti trattati con ruxolitinib. Prima di iniziare o di continuare la terapia con Ruxolitinib Zentiva, devono essere considerati i benefici e i rischi per il singolo paziente, in particolare nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, pazienti che sono fumatori attuali o che lo sono stati per lungo tempo, e pazienti con una storia di patologia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare.

Trombosi

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo di tofacitinib (un altro JAK inibitore) in pazienti di età uguale o superiore ai 50 anni con artrite reumatoide con almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, è stato osservato un tasso dose-dipendente più elevato di eventi tromboembolici venosi (VTE), tra cui trombosi venosa profonda (DVT) ed embolia polmonare (PE), con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Eventi di trombosi venosa profonda (DVT) ed embolia polmonare (PE) sono stati riportati in pazienti trattati con ruxolitinib. In pazienti con MF e PV trattati con ruxolitinib all'interno di studi clinici, i tassi di eventi tromboembolici sono stati simili tra i pazienti trattati con ruxolitinib e quelli trattati con il controllo.

Prima di iniziare o di continuare la terapia con Ruxolitinib Zentiva, devono essere considerati i benefici e i rischi per il singolo paziente, in particolare nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (vedere anche paragrafo 4.4 "Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)").

I pazienti con sintomi di trombosi devono essere valutati prontamente e trattati in modo appropriato.

Secondi tumori maligni primari

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo di tofacitinib (un altro JAK inibitore) in pazienti di età uguale o superiore ai 50 anni con artrite reumatoide con almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, è stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni, in particolare tumore maligno del polmone, linfoma, e cancro della cute non-melanoma (NMSC) con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Linfoma e altri tumori maligni sono stati riportati in pazienti trattati con JAK inibitori, incluso ruxolitinib.

Tumori maligni della cute non melanomi (NMSCs), inclusi carcinoma basocellulare, squamocellulare e a cellule di Merkel, sono stati riportati in pazienti trattati con ruxolitinib. La maggior parte dei pazienti con MF e PV aveva anamnesi di trattamenti prolungati con idrossiurea e precedenti NMSC o lesioni cutanee precancerose. Si raccomandano esami cutanei periodici per i pazienti che hanno un aumentato rischio di cancro della cute.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale severa la dose iniziale di Ruxolitinib Zentiva deve essere ridotta. La dose iniziale per i pazienti in emodialisi con malattia renale in fase terminale deve essere basata sulla conta piastrinica per i pazienti con MF, mentre la dose inziale raccomandata per i pazienti con PV è una dose singola di 10 mg (vedere paragrafo 4.2). Dosi successive (dose singola di 20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore in pazienti con MF; dose singola di 10 mg o due dosi di 5 mg prese a distanza di 12 ore in pazienti con PV) devono essere somministrate solo nei giorni di emodialisi dopo ogni seduta di dialisi. Modifiche aggiuntive della dose devono essere effettuate con un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia. Nei pazienti con GvHD con compromissione renale severa, la dose iniziale di Ruxolitinib Zentiva deve essere ridotta di circa il 50% (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con MF e PV con compromissione epatica la dose iniziale di Ruxolitinib Zentiva deve essere ridotta di circa il 50%. Ulteriori modifiche della dose devono essere basate sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale. Nei pazienti con GvHD con compromissione epatica non correlata a GvHD, la dose iniziale di Ruxolitinib Zentiva deve essere ridotta di circa il 50% (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica diagnosticata durante il trattamento con ruxolitinib devono essere monitorate le conte ematiche complete, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi, almeno ogni una-due settimane per le prime 6 settimane dopo l'inizio della terapia con ruxolitinib e poi come clinicamente indicato una volta che la funzione epatica e le conte ematiche si sono stabilizzate.

Interazioni

Se Ruxolitinib Zentiva viene co-somministrato con inibitori potenti del CYP3A4 o con inibitori sia dell'enzima CYP2C9 che del CYP3A4 (es. fluconazolo), la dose unitaria di Ruxolitinib Zentiva deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Si raccomanda un monitoraggio più frequente (es. due volte alla settimana) dei parametri ematologici e dei segni e sintomi clinici delle reazioni avverse al medicinale correlate a ruxolitinib durante la somministrazione di inibitori potenti del CYP3A4 o inibitori sia dell'enzima CYP2C9 che del CYP3A4.

La co-somministrazione di terapie citoriduttive con ruxolitinib è stata associata a citopenie gestibili (vedere il paragrafo 4.2 per le modifiche della dose durante le citopenie).

Effetti dell'interruzione del trattamento

A seguito dell'interruzione o sospensione di Ruxolitinib Zentiva, i sintomi della MF possono ripresentarsi nell'arco di circa una settimana. Ci sono stati casi di pazienti che hanno sospeso ruxolitinib che hanno manifestato eventi avversi severi, specialmente in presenza di una malattia intercorrente acuta. Non è stato stabilito se la brusca sospensione di ruxolitinib abbia contribuito a

questi eventi. A meno che non sia necessaria una brusca sospensione, si può considerare una graduale riduzione della dose di Ruxolitinib Zentiva, sebbene l'utilità della riduzione non sia dimostrata.

Eccipienti con effetti noti

Ruxolitinib Zentiva contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Ruxolitinib viene eliminato attraverso metabolismo catalizzato dal CYP3A4 e dal CYP2C9. Perciò, i medicinali che inibiscono questi enzimi possono dare origine ad una aumentata esposizione a ruxolitinib.

Interazioni con conseguente riduzione della dose di ruxolitinib

Inibitori del CYP3A4
Inibitori potenti del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo)
In soggetti sani la co-somministrazione di ruxolitinib (dose singola di 10 mg) con un inibitore potente del CYP3A4, ketoconazolo, ha determinato un aumento della C_{max} e dell'AUC di ruxolitinib rispettivamente del 33% e del 91% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo. La co-somministrazione con ketoconazolo ha prolungato l'emivita da 3,7 a 6,0 ore.

Quando si somministra ruxolitinib con inibitori potenti del CYP3A4, la dose unitaria di ruxolitinib deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno.

I pazienti devono essere attentamente monitorati (es. due volte la settimana) per citopenia e la dose deve essere titolata sulla base della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori sia del CYP2C9 che del CYP3A4
In soggetti sani la co-somministrazione di ruxolitinib (dose singola di 10 mg) con fluconazolo, un inibitore sia del CYP2C9 che del CYP3A4, ha determinato un aumento della C_{max} e dell'AUC di ruxolitinib rispettivamente del 47% e del 232% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo.

Deve essere considerata una riduzione della dose del 50% quando si usano medicinali che sono inibitori degli enzimi sia CYP2C9 che CYP3A4 (es. fluconazolo). Evitare l'uso concomitante di ruxolitinib con dosi di fluconazolo superiori a 200 mg die.

Induttori enzimatici

Induttori del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, avasimibe, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampina (rifampicina), erba di San Giovanni (Hypericum perforatum))
I pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose deve essere titolata in base alla sicurezza e all'efficacia (vedere paragrafo 4.2).

In soggetti sani trattati con ruxolitinib (dose singola di 50 mg) dopo somministrazione di rifampicina (dose di 600 mg/die per 10 giorni), induttore potente del CYP3A4, è stata osservata una riduzione dell'AUC di ruxolitinib del 70% rispetto a quella ottenuta dopo la somministrazione di ruxolitinib da

solo. L’esposizione dei metaboliti attivi di ruxolitinib è risultata invariata. Complessivamente, l’attività farmacodinamica di ruxolitinib è risultata simile, suggerendo che l’induzione del CYP3A4 ha determinato un effetto farmacodinamico minimo. Tuttavia, questo può essere correlato all’alta dose di ruxolitinib che ha determinato effetti farmacodinamici vicini alla E_{max}. È possibile che nel singolo paziente, un aumento della dose di ruxolitinib sia necessario quando si inizia il trattamento con un induttore enzimatico potente.

Altre interazioni che influiscono su ruxolitinib da tenere in considerazione

Inibitori lievi o moderati del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, ciprofloxacina, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina)
In soggetti sani la co-somministrazione di ruxolitinib (dose singola di 10 mg) con eritromicina 500 mg due volte al giorno per quattro giorni ha determinato un aumento della C_{max} e dell’AUC di ruxolitinib rispettivamente dell’8% e del 27% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo.

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando ruxolitinib viene co-somministrato con inibitori lievi o moderati del CYP3A4 (ad es. eritromicina). Tuttavia, i pazienti devono essere attentamente monitorati per citopenia quando iniziano una terapia con un inibitore moderato del CYP3A4.

Effetti di ruxolitinib su altri medicinali

Sostanze trasportate dalla glicoproteina-P o da altri trasportatori
Ruxolitinib può inibire la glicoproteina P (P-glycoprotein, P-gp) e la proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP) nell’intestino. Questo può determinare un aumento dell’esposizione sistemica dei substrati di questi trasportatori, ad esempio dabigatran etexilato, ciclosporina, rosuvastatina e potenzialmente digossina. Si consiglia il monitoraggio terapeutico del medicinale (TDM) o il monitoraggio clinico della sostanza interessata.

È possibile che l’inibizione potenziale della P-gp e della BCRP nell’intestino possa essere minimizzata se il periodo di tempo tra le somministrazioni viene mantenuto ampio il più a lungo possibile.

Uno studio condotto in soggetti sani ha indicato che ruxolitinib non ha inibito il metabolismo di midazolam, substrato del CYP3A4, somministrato per via orale. Pertanto, non si prevede alcun aumento dell’esposizione dei substrati del CYP3A4 quando somministrati in associazione con ruxolitinib. Un altro studio condotto in soggetti sani ha indicato che ruxolitinib non influenza la farmacocinetica di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e levonorgestrel. Pertanto, non si prevede che l'efficacia contraccettiva di questa associazione sarà compromessa dalla co-somministrazione con ruxolitinib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all’uso di ruxolitinib in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato che ruxolitinib è embriotossico e fetotossico. Non è stata osservata teratogenicità in ratti o conigli. Tuttavia, rispetto alla dose clinica più alta, i margini di esposizione sono stati bassi e i risultati sono quindi di limitata rilevanza per gli esseri umani (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. A scopo precauzionale, l’uso di ruxolitinib è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Ruxolitinib Zentiva. In caso di gravidanza durante il trattamento con Ruxolitinib Zentiva, deve essere

eseguita una valutazione del rischio/beneficio su base individuale con una accurata informazione per quanto riguarda i potenziali rischi per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Ruxolitinib Zentiva non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3) e quindi l'allattamento deve essere sospeso quando si inizia il trattamento. Non è noto se ruxolitinib e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ruxolitinib e dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di ruxolitinib sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ruxolitinib ha un effetto sedativo nullo o trascurabile. Tuttavia, i pazienti che accusano capogiri dopo l'assunzione di Ruxolitinib Zentiva devono astenersi dal guidare veicoli o dall'utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mielofibrosi
Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate sono state trombocitopenia e anemia.

Le reazioni avverse al medicinale di tipo ematologico (ogni grado del Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) comprendevano anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) e neutropenia (20,8%).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia sono effetti correlati alla dose.

Le tre reazioni avverse al medicinale di tipo non ematologico più frequenti sono state lividi (33,3%), altri sanguinamenti (incluse epistassi, emorragia post-procedurale ed ematuria) (24,3%) e capogiri (21,9%).

Le tre anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti identificate come reazioni avverse sono state aumento dell'alanina aminotransferasi (40,7%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (31,5%) e ipertrigliceridemia (25,2%). Negli studi clinici di fase 3 nella MF, non sono stati osservati ipertrigliceridemia o aumento dell'aspartato aminotransferasi di grado 3 o 4 CTCAE, né aumento dell'alanina aminotransferasi o ipercolesterolemia di grado 4 CTCAE.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 30,0% dei pazienti.

Policitemia vera
Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate sono state anemia e aumento dell'alanina aminotransferasi.

Le reazioni avverse ematologiche (ogni grado CTCAE) comprendevano anemia (61,8%), trombocitopenia (25,0%) e neutropenia (5,3%). Anemia e trombocitopenia di grado 3 o 4 CTCAE sono state riportate nel 2,9% e nel 2,6% dei pazienti, rispettivamente.

Le tre reazioni avverse non ematologiche più frequenti sono state aumento di peso (20,3%), capogiri (19,4%) e cefalea (17,9%).

Le tre anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti (ogni grado CTCAE) identificate come reazioni avverse sono state aumento dell'alanina aminotransferasi (45,3%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (42,6%), e ipercolesterolemia (34,7%). Non sono stati osservati aumento dell'alanina aminotransferasi o ipercolesterolemia di grado 4 CTCAE, ed è stato osservato un aumento dell'aspartato aminotransferasi di grado 4 CTCAE.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 19,4% dei pazienti.

GvHD acuta
Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate nello studio REACH2 (pazienti adulti e adolescenti) sono state trombocitopenia, anemia, neutropenia, aumento dell'alanina aminotransferasi e aumento dell'aspartato aminotransferasi. Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate nel gruppo di pazienti pediatrici (adolescenti da REACH2 e pazienti pediatrici da REACH4) sono state anemia, neutropenia, aumento dell'alanina aminotransferasi, ipercolesterolemia e trombocitopenia.

Le anomalie di laboratorio ematologiche identificate come reazioni avverse in REACH2 (pazienti adulti e adolescenti) e nel gruppo di pazienti pediatrici (REACH2 e REACH 4) includono rispettivamente, trombocitopenia (85,2% e 55,1%), anemia (75,0% e 70,8%) e neutropenia (65,1% e 70,0%). Anemia di grado 3 è stata segnalata nel 47,7% dei pazienti in REACH2 e nel 45,8% dei pazienti nel gruppo pediatrico. Trombocitopenia di grado 3 e 4 è stata segnalata nel 31,3% e nel 47,7% dei pazienti in REACH2 e nel 14,6% e 22,4% del gruppo dei pazienti pediatrici, rispettivamente. Neutropenia di grado 3 e 4 è stata segnalata nel 17,9% e nel 20,6% dei pazienti in REACH2 e nel 32,0% e 22,0% dei pazienti nel gruppo pediatrico, rispettivamente.

Le reazioni avverse non ematologiche più frequenti in REACH2 (pazienti adulti e adolescenti) e nel gruppo dei pazienti pediatrici (REACH2 e REACH4) sono state infezione da citomegalovirus (CMV) (32,3% e 31,4%), sepsi (25,4% e 9,8%), infezioni del tratto urinario (17,9% e 9,8%), ipertensione (13,4% e 17,6%) e nausea (16,4% e 3,9%), rispettivamente.

Le anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti identificate come reazioni avverse in REACH2 (pazienti adulti e adolescenti) e nel gruppo dei pazienti pediatrici (REACH2 e REACH4) sono state aumento della alanina aminotransferasi (54,9% e 63,3%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (52,3% e 50,0%) e ipercolesterolemia (49,2% e 61,2%), rispettivamente. La maggioranza sono state di grado 1 e 2, tuttavia, è stato segnalato un aumento di grado 3 dell'alanina aminotransferasi nel 17,6% dei pazienti in REACH2 e nel 27,3% dei pazienti nel gruppo pediatrico.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 29,4% dei pazienti in REACH2 e nel 21,6% dei pazienti nel gruppo pediatrico.

GvHD cronica
Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate nello studio REACH3 (pazienti adulti e adolescenti) sono state anemia, ipercolesterolemia e aumento dell'aspartato aminotransferasi. Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate nel gruppo di pazienti pediatrici (adolescenti da REACH3 e pazienti pediatrici da REACH5) sono state neutropenia, ipercolesterolemia e aumento dell'alanina aminotransferasi.

Le anomalie di laboratorio ematologiche identificate come reazioni avverse in REACH3 (pazienti adulti e adolescenti) e nel gruppo di pazienti pediatrici (REACH3 e REACH5) includono anemia (68,6% e 49,1%), neutropenia (36,2% e 59,3%) e trombocitopenia (34,4% e 35,2%) rispettivamente. Anemia di grado 3 è stata segnalata nel 14,8% dei pazienti in REACH3 e nel 17,0% dei pazienti nel gruppo pediatrico. Neutropenia di grado 3 e 4 sono state segnalate nel 9,5% e nel 6,7% dei pazienti in REACH3 e nel 17,3% e nel 11,1% dei pazienti nel gruppo pediatrico, rispettivamente. Trombocitopenia di grado 3 e 4 sono state segnalate nel 5,9% e nel 10,7% dei pazienti adulti e adolescenti in REACH3 e nel 7,7% e nel 11,1% dei pazienti nel gruppo pediatrico, rispettivamente.

Le reazioni avverse non ematologiche più frequenti in REACH3 (pazienti adulti e adolescenti) e nel gruppo dei pazienti pediatrici (REACH3 e REACH5) sono state ipertensione (15,0% e 14,5%) e cefalea (10,2% e 18,2%), rispettivamente.

Le anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti identificate come reazioni avverse in REACH3 (pazienti adulti e adolescenti) e nel gruppo di pazienti pediatrici (REACH3 e REACH5) sono state ipercolesterolemia (52,3% e 54,9%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (52,2% e 45,5%) e aumento dell'alanina aminotransferasi (43,1% e 50,9%). La maggioranza sono state di grado 1 e 2, tuttavia le anomalie di laboratorio di grado 3 riportate nel gruppo di pazienti pediatrici includevano aumento dell'alanina aminotransferasi (14,9%) e aumento dell'aspartato aminotransferasi (11,5%).

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 18,1% dei pazienti in REACH3 e nel 14,5% dei pazienti nel gruppo pediatrico.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di ruxolitinib nei pazienti con MF è stata valutata utilizzando i dati di follow-up a lungo termine da due studi di fase 3 (COMFORT-I e COMFORT-II) inclusi i dati provenienti da pazienti inizialmente randomizzati a ruxolitinib (n=301) e da pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib dopo il cross-over dai trattamenti di controllo (n=156). L'esposizione mediana su cui si basano le categorie di frequenza delle reazioni avverse al medicinale (adverse drug reactions, ADRs) per i pazienti con MF è stata di 30,5 mesi (intervallo da 0,3 a 68,1 mesi).

La sicurezza di ruxolitinib nei pazienti PV è stata valutata utilizzando i dati di follow-up a lungo termine da due studi di fase 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) inclusi i dati provenienti da pazienti inizialmente randomizzati a ruxolitinib (n=184) e da pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib dopo il cross-over dai trattamenti di controllo (n=156). L'esposizione mediana su cui si basano le categorie di frequenza delle reazioni avverse al medicinale per i pazienti con PV è stata di 41,7 mesi (intervallo da 0,03 a 59,7 mesi).

La sicurezza di ruxolitinib in pazienti con GvHD acuta è stata valutata nello studio di fase 3 REACH2 e nello studio di fase 2 REACH4. REACH2 ha incluso i dati ottenuti da 201 pazienti di età ≥ 12 anni randomizzati dall'inizio a ruxolitinib (n=152) e da pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib dopo il cross-over dal braccio della migliore terapia disponibile (BAT) (n=49). L'esposizione mediana su cui si basano le categorie di frequenza delle reazioni avverse al medicinale è stata di 8,9 settimane (intervallo da 0,3 a 66,1 settimane). Nel gruppo di pazienti pediatrici di età ≥ 2 anni (6 pazienti in REACH2 e 45 pazienti in REACH4), l'esposizione mediana è stata di 16,7 settimane (intervallo da 1,1 a 48,9 settimane).

La sicurezza di ruxolitinib in pazienti con GvHD cronica è stata valutata nello studio di fase 3 REACH3 e nello studio di fase 2 REACH5. REACH3 ha incluso i dati ottenuti da 226 pazienti di età ≥ 12 anni randomizzati dall'inizio a ruxolitinib (n=165) e da pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib dopo il cross-over dal braccio della migliore terapia disponibile (n=61). L'esposizione mediana su cui si basano le categorie di frequenza delle reazioni avverse al medicinale è stata di 41,4 settimane (intervallo da 0,7 a 127,3 settimane). Nel gruppo di pazienti pediatrici di età ≥ 2 anni (10 pazienti in REACH3 e 45 pazienti in REACH5), l'esposizione mediana è stata di 57,1 settimane (intervallo da 2,1 a 155,4 settimane)

Nel programma degli studi clinici, la severità delle reazioni avverse al medicinale è stata valutata sulla base dei CTCAE, che definiscono grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = severo, grado 4 = che mette in pericolo di vita o disabilitante, grado 5 = morte.

Le reazioni avverse al medicinale dagli studi clinici nella MF e PV (Tabella 6) e nella GvHD acuta e cronica (Tabella 7) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse al medicinale sono riportate in ordine

decrescente di frequenza. Inoltre, per ogni reazione avversa al medicinale, la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 6 Categoria di frequenza delle reazioni avverse al medicinale riportate negli studi di fase 3 nella MF e nella PV

Reazione avversa al medicinale	**Categoria di frequenza per pazienti con MF**	**Categoria di frequenza per pazienti con PV**
Infezioni ed infestazioni		
Infezioni del tratto urinario[d]	Molto comune	Molto comune
Herpes zoster[d]	Molto comune	Molto comune
Polmonite	Molto comune	Comune
Sepsi	Comune	Non comune
Tubercolosi	Non comune	Non nota[e]
Riattivazione del HBV	Non nota[e]	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico[a,d]		
Anemia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (< 6,5g/dL)	Molto comune	Non comune
Grado 3 CTCAE[c] (< 8,0 – 6,5g/dL)	Molto comune	Comune
Ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (< 25 000/mm^3)	Comune	Non comune
Grado 3 CTCAE[c] (50 000 – 25 000/mm^3)	Molto comune	Comune
Ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Molto comune
Neutropenia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (< 500/mm^3)	Comune	Non comune
Grado 3 CTCAE[c] (< 1 000 – 500/mm^3)	Comune	Non comune
Ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Comune
Pancitopenia[a,b]	Comune	Comune
Sanguinamento (ogni sanguinamento, compreso sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi ed altri sanguinamenti)	Molto comune	Molto comune
Lividi	Molto comune	Molto comune
Sanguinamento gastrointestinale	Molto comune	Comune
Sanguinamento intracranico	Comune	Non comune
Altri sanguinamenti (incluse epistassi, emorragia post-intervento ed ematuria)	Molto comune	Molto comune

Reazione avversa al medicinale	Categoria di frequenza per pazienti con MF	Categoria di frequenza per pazienti con PV
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Ipercolesterolemia[a] ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Molto comune
Ipertrigliceridemia[a] ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Molto comune
Aumento di peso	Molto comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso		
Capogiri	Molto comune	Molto comune
Cefalea[a]	Molto comune	Molto comune
Patologie gastrointestinali		
Lipasi elevata, ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Molto comune
Stipsi	Molto comune	Molto comune
Flatulenza	Comune	Comune
Patologie epatobiliari		
Alanina aminotransferasi aumentata[a]		
Grado 3 CTCAE[c] (> 5x – 20x LSN)	Comune	Comune
Ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Molto comune
Aspartato aminotransferasi aumentata[a]		
Ogni grado CTCAE[c]	Molto comune	Molto comune
Patologie vascolari		
Ipertensione	Molto comune	Molto comune

[a] La frequenza si basa su anomalie di laboratorio nuove o peggiorate rispetto al basale.
[b] La pancitopenia è caratterizzata da un livello di emoglobina < 100 g/L, conta piastrinica < $100x10^9$/L, e conta dei neutrofili < $1,5x10^9$/L (o riduzione dei globuli bianchi di grado 2 se manca la conta dei neutrofili), simultaneamente nella stessa valutazione di laboratorio
[c] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 3.0; grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = severo, grado 4 = che mette in pericolo di vita
[d] Queste reazioni avverse al medicinale sono discusse nel testo.
[e] Reazioni avverse al medicinale derivate dall'esperienza post-marketing

Alla sospensione, i pazienti con MF possono accusare un ritorno dei sintomi della MF come stanchezza, dolore alle ossa, febbre, prurito, sudorazione notturna, splenomegalia sintomatica e perdita di peso. Negli studi clinici nella MF il punteggio totale dei sintomi della MF è ritornato gradualmente al valore basale entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 7 Categoria di frequenza delle reazioni avverse al farmaco segnalate negli studi clinici nella GvHD

	GvHD Acuta (REACH2)	**GvHD Acuta (Gruppo pediatrico)**	**GvHD Cronica (REACH3)**	**GvHD Cronica (Gruppo pediatrico)**
Reazione avversa al medicinale	**Categoria di frequenza**	**Categoria di frequenza**	**Categoria di frequenza**	**Categoria di frequenza**
Infezioni ed infestazioni				
Infezioni da CMV	Molto comune	Molto comune	Comune	Comune
Grado CTCAE[3] ≥ 3	Molto comune	Comune	Comune	N/A[5]
Sepsi	Molto comune	Comune	[6]	[6]
Grado CTCAE ≥ 3[4]	Molto comune	Comune	[6]	[6]
Infezioni del tratto urinario	Molto comune	Comune	Comune	Comune
Grado CTCAE ≥ 3	Comune	Comune	Comune	Comune
Infezione da virus BK	-[6]	-[6]	Comune	Comune
Grado CTCAE ≥ 3	-[6]	-[6]	Non comune	N/A[5]
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Trombocitopenia[1]	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	Molto comune	Molto comune	Comune	Comune
Grado 4 CTCAE	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Anemia[1]	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Neutropenia[1]	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	Molto comune	Molto comune	Comune	Molto comune
Grado 4 CTCAE	Molto comune	Molto comune	Comune	Molto comune
Pancitopenia[1,2]	Molto comune	Molto comune	-[6]	-[6]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Ipercolesterolemia[1]	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	Comune	N/A[5]	Comune	Comune
Grado 4 CTCAE	Comune	N/A[5]	Non comune	Comune
Aumento di peso	-[6]	-[6]	Comune	Comune

	GvHD Acuta (REACH2)	GvHD Acuta (Gruppo pediatrico)	GvHD Cronica (REACH3)	GvHD Cronica (Gruppo pediatrico)
Reazione avversa al medicinale	**Categoria di frequenza**	**Categoria di frequenza**	**Categoria di frequenza**	**Categoria di frequenza**
Grado CTCAE ≥ 3	-[6]	-[6]	N/A[5]	Comune
Patologie del sistema nervoso				
Cefalea	Comune	Comune	Molto comune	Molto comune
Grado CTCAE ≥ 3	Non comune	N/A[5]	Comune	Comune
Patologie vascolari				
Ipertensione	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Grado CTCAE ≥ 3	Comune	Molto comune	Common	Comune
Patologie gastrointestinali				
Lipasi elevata[1]	-[6]	-[6]	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Comune	Comune
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Non comune	Comune
Amilasi elevata[1]	-[6]	-[6]	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Comune	Comune
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Comune	N/A[5]
Nausea	Molto comune	Comune	-[6]	-[6]
Grado CTCAE ≥ 3	Non comune	N/A[5]	-[6]	-[6]
Costipazione	-[6]	-[6]	Comune	Comune
Grado CTCAE ≥ 3	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Patologie epatobiliari				
Alanina aminotransferasi aumentata[1]	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	Molto comune	Molto comune	Comune	Molto comune
Grado 4 CTCAE	Comune	N/A[5]	Non comune	Comune
Aspartato aminotransferasi aumentata[1]	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	Comune	Comune	Comune	Molto comune
Grado 4 CTCAE	N/A[5]	N/A[5]	Non comune	N/A[5]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Creatinfosfochinasi ematica aumentata[1]	-[6]	-[6]	Molto comune	Molto comune
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Comune	N/A[5]
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Comune	N/A[5]
Patologie renali e urinarie				
Creatinina ematica aumentata[1]	-[6]	-[6]	Molto comune	Comune
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Comune	N/A[5]
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1] La frequenza si basa su anomalie di laboratorio nuove o peggiorate rispetto al basale.

[2] La pancitopenia è caratterizzata da un livello di emoglobina < 100 g/L, conta piastrinica < $100x10^9$/L, e conta dei neutrofili < $1,5x10^9$/L (o riduzione dei globuli bianchi di grado 2 se manca la conta dei neutrofili), simultaneamente nella stessa valutazione di laboratorio.

[3] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 4.03.

[4] Sepsi di Grado ≥ 3 include 20 eventi di grado 5 (10%) in REACH2. Non si sono verificati eventi di grado 5 nel gruppo pediatrico.

[5] Non applicabile: nessun caso segnalato.

[6] "-": - Non è una reazione avversa al medicinale identificata in questa indicazione.

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

Anemia
Negli studi clinici di fase 3 nella MF, il tempo mediano di insorgenza del primo evento di anemia di grado CTCAE 2 o maggiore è stato di 1,5 mesi. Un paziente (0,3%) ha interrotto il trattamento a causa dell'anemia.

Nei pazienti trattati con ruxolitinib la diminuzione media dell'emoglobina ha raggiunto un nadir di circa 10 g/L al di sotto del basale dopo 8-12 settimane di terapia e poi il valore è risalito gradualmente per raggiungere un nuovo steady state di circa 5 g/L al di sotto del basale. Questo andamento è stato osservato nei pazienti indipendentemente dall'aver ricevuto trasfusioni durante la terapia.

Nello studio COMFORT-I, randomizzato, controllato verso placebo, il 60,6% dei pazienti con MF trattati con ruxolitinib ed il 37,7% dei pazienti con MF trattati con placebo ha ricevuto trasfusioni di globuli rossi durante il trattamento randomizzato. Nello studio COMFORT-II, la frequenza delle trasfusioni di globuli rossi concentrati è stata del 53,4% nel braccio con ruxolitinib e del 41,1% nel braccio con la migliore terapia disponibile.

Nel periodo randomizzato degli studi registrativi, l'anemia è stata meno frequente nei pazienti con PV che nei pazienti con MF (40,8% verso 82,4%). Gli eventi di grado 3 e 4 CTCAE sono stati riportati nel 2,7% della popolazione con PV, mentre nei pazienti con MF la frequenza è stata del 42,56%.

Negli studi di fase 3 nella GvHD acuta (REACH2) e cronica (REACH3), l'anemia (tutti i gradi) è stata segnalata nel 75,0% e nel 68,6% dei pazienti, di grado 3 CTCAE è stata riportata nel 47,7% e nel 14,8% dei pazienti, rispettivamente. Nei pazienti pediatrici con GvHD acuta e cronica, l'anemia (tutti i gradi) è stata segnalata nel 70,8% e nel 49,1% dei pazienti, di grado 3 CTCAE è stata segnalata nel 45,8% e nel 17,0% dei pazienti, rispettivamente.

Trombocitopenia
Negli studi clinici di fase 3 nella MF, nei pazienti che hanno sviluppato trombocitopenia di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di circa 8 settimane. La trombocitopenia è stata generalmente reversibile con la riduzione della dose o con l'interruzione della dose. Il tempo mediano di ritorno della conta piastrinica al di sopra di 50 000/mm^3 è stato di 14 giorni. Durante il periodo di studio randomizzato, sono state somministrate trasfusioni piastriniche al 4,7% dei pazienti trattati con ruxolitinib e al 4,0% dei pazienti trattati con i regimi di controllo. L'interruzione del trattamento a causa di trombocitopenia si è verificata nello 0,7% dei pazienti trattati con ruxolitinib e nello 0,9% dei pazienti trattati con i regimi di controllo. I pazienti con una conta piastrinica da 100 000/mm^3 a 200 000/mm^3 prima di iniziare ruxolitinib hanno avuto con maggior frequenza trombocitopenia di grado 3 o 4 in confronto ai pazienti con una conta piastrinica > 200 000/mm^3 (64,2% verso 38,5%).

Nel periodo randomizzato degli studi registrativi, la percentuale di pazienti che ha manifestato trombocitopenia è stata inferiore nei pazienti con PV (16,8%) rispetto ai pazienti con MF (69,8%). La frequenza di trombocitopenia severa (cioè di grado 3 e 4 CTCAE) è stata inferiore nei pazienti con PV (2,7%) rispetto ai pazienti con MF (11,6%).

Nello studio di fase 3 nella GvHD acuta (REACH2), la trombocitopenia di grado 3 e 4 è stata osservata nel 31,3% e 47,7% dei pazienti, rispettivamente. Nello studio di fase 3 nella GvHD cronica (REACH3), la trombocitopenia di grado 3 e 4 è stata inferiore (5,9% e 10,7%) rispetto alla GvHD acuta. La frequenza della trombocitopenia di grado 3 (14,6%) e 4 (22,4%) nei pazienti pediatrici con GvHD acuta era inferiore rispetto allo studio REACH2. Nei pazienti pediatrici con GvHD cronica, la trombocitopenia di grado 3 e 4 era inferiore (7,7% e 11,1%) rispetto ai pazienti pediatrici con GvHD acuta.

Neutropenia
Negli studi clinici di fase 3 nella MF, nei pazienti che hanno sviluppato neutropenia di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di 12 settimane. Durante il periodo randomizzato dello studio,

sono state riportate sospensioni o riduzioni della dose a causa di neutropenia nell'1,0% dei pazienti, e lo 0,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di neutropenia.

Nel periodo randomizzato degli studi di fase 3 in pazienti con PV, la neutropenia è stata riportata nell'1,6% dei pazienti esposti a ruxolitinib rispetto al 7% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Nel braccio con ruxolitinib un paziente ha sviluppato neutropenia di grado 4 CTCAE. Un follow-up prolungato dei pazienti trattati con ruxolitinib ha mostrato che 2 pazienti avevano riportato neutropenia di Grado 4 CTCAE.

Nello studio di fase 3 nella GvHD acuta (REACH2), la neutropenia di grado 3 e 4 è stata osservata nel 17,9% e 20,6% dei pazienti, rispettivamente. Nello studio di fase 3 nella GvHD cronica (REACH3), la neutropenia di grado 3 e 4 è stata inferiore (9,5% e 6,7%) rispetto alla GvHD acuta. Nei pazienti pediatrici, la frequenza della neutropenia di grado 3 e 4 è stata, rispettivamente, del 32,0% e del 22,0% nella GvHD acuta e del 17,3% e 11,1%, rispettivamente, nella GvHD cronica.

Sanguinamento
Negli studi registrativi di fase 3 nella MF sono stati riportati eventi di sanguinamento (inclusi sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi ed altri eventi di sanguinamento) nel 32,6% dei pazienti esposti a ruxolitinib e nel 23,2% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento (placebo o la migliore terapia disponibile). La frequenza degli eventi di grado da 3 a 4 è stata simile per i pazienti trattati con ruxolitinib o trattamenti di riferimento (4,7% verso 3,1%). La maggioranza dei pazienti con eventi di sanguinamento durante il trattamento ha riportato lividi (65,3%). I lividi sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti in trattamento con ruxolitinib rispetto ai trattamenti di riferimento (21,3% verso 11,6%). Il sanguinamento intracranico è stato segnalato nell'1% dei pazienti esposti a ruxolitinib e nello 0,9% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Il sanguinamento gastrointestinale è stato segnalato nel 5,0% dei pazienti esposti a ruxolitinib rispetto al 3,1% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Altri eventi di sanguinamento (inclusi ad esempio eventi di epistassi, emorragia post-intervento ed ematuria) sono stati segnalati nel 13,3% dei pazienti trattati con ruxolitinib e nel 10,3% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento.

Durante il follow-up a lungo termine degli studi clinici di fase 3 nella MF, la frequenza cumulativa di eventi emorragici è aumentata proporzionalmente all'aumentare del tempo di follow-up. I lividi sono stati gli eventi di sanguinamento più frequentemente riportati (33,3%). Eventi di sanguinamento intracranico e gastrointestinale sono stati riportati rispettivamente nell'1,3% e nel 10,1% dei pazienti.

Nel periodo comparativo degli studi di fase 3 in pazienti con PV, eventi di sanguinamento (inclusi sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi ed altri eventi di sanguinamento) sono stati riportati nel 16,8% dei pazienti trattati con ruxolitinib, nel 15,3% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE e nel 12,0% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE 2. I lividi sono stati riportati nel 10,3% dei pazienti trattati con ruxolitinib, nell'8,1% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE e nel 2,7% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE 2. Nessun evento di sanguinamento intracranico o di emorragia gastrointestinale è stato riportato nei pazienti trattati con ruxolitinib. Un paziente trattato con ruxolitinib ha manifestato un evento di sanguinamento di grado 3 (emorragia post-intervento); non è stato riportato alcun evento di sanguinamento di grado 4. Altri eventi di sanguinamento (inclusi epistassi, emorragia post-intervento, sanguinamento delle gengive) sono stati riportati nell'8,7% dei pazienti trattati con ruxolitinib, nel 6,3% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE e nel 6,7% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE 2.

Durante il follow-up a lungo termine degli studi clinici di fase 3 nella PV, la frequenza cumulativa di eventi emorragici è aumentata proporzionalmente all'aumentare del tempo di follow-up. I lividi sono stati gli eventi di sanguinamento più frequentemente riportati (17,4%). Eventi di sanguinamento intracranico e gastrointestinale sono stati riportati rispettivamente nello 0,3% e nel 3,5% dei pazienti.

Nel periodo comparativo dello studio di fase 3 nella GvHD acuta (REACH2), sono stati riportati eventi di sanguinamento nel 25,0% e nel 22,0% dei pazienti nel braccio con ruxolitinib e nel braccio

con la migliore terapia disponibile, rispettivamente. I sottogruppi di eventi di sanguinamento sono stati generalmente simili tra i bracci di trattamento: lividi (5,9% nel braccio con ruxolitinib vs. 6,7% nel braccio con la migliore terapia disponibile), eventi gastrointestinali (9,2% vs. 6,7%) e altri eventi emorragici (13,2% vs. 10,7%). Sono stati riportati eventi di sanguinamento intracranico nello 0,7% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile ed in nessun paziente nel braccio con ruxolitinib. Nei pazienti pediatrici, la frequenza degli eventi di sanguinamento è stata del 23,5%. Gli eventi riportati in ≥ 5% dei pazienti sono stati cistite emorragica ed epistassi (5,9% ciascuno). Non sono stati segnalati eventi di sanguinamento intracranico nei pazienti pediatrici.

Nel periodo comparativo dello studio di fase 3 nella GvHD cronica (REACH3), eventi di sanguinamento sono stati riportati nel 11,5% e nel 14,6% dei pazienti nel braccio con ruxolitinib e nel braccio con la migliore terapia disponibile, rispettivamente. I sottogruppi di eventi di sanguinamento sono stati generalmente simili tra i bracci di trattamento: lividi (4,2% nel braccio con ruxolitinib vs. 2,5% nel braccio con la migliore terapia disponibile), eventi gastrointestinali (1,2% vs. 3,2%) e altri eventi emorragici (6,7% vs. 10,1%). Nei pazienti pediatrici, la frequenza degli eventi di sanguinamento è stata del 9,1%. Gli eventi segnalati sono stati epistassi, ematochezia, ematoma, emorragia post-procedurale ed emorragia cutanea (1,8% ciascuno). Non è stato riportato alcun evento di sanguinamento intracranico nei pazienti con GvHD cronica.

Infezioni
Negli studi registrativi di fase 3 nella MF sono stati riportati infezione del tratto urinario di grado 3 o 4 nell'1,0% dei pazienti, herpes zoster nel 4,3% e tubercolosi nell'1,0%. Negli studi registrativi di fase 3 è stata riportata sepsi nel 3,0% dei pazienti. Un follow-up prolungato dei pazienti trattati con ruxolitinib non ha mostrato alcuna tendenza verso un aumento del tasso di sepsi nel tempo.

Nel periodo randomizzato degli studi di fase 3 in pazienti con PV, è stata riportata una (0,5%) infezione del tratto urinario di grado 3 CTCAE e nessuna di grado 4. La percentuale di herpes zoster è stata simile nei pazienti con PV (4,3%) e nei pazienti con MF (4,0%). C'è stato un caso di nevralgia post-erpetica di grado 3 CTCAE tra i pazienti con PV. La polmonite è stata riportata nello 0,5% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto all'1,6% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Nessun paziente nel braccio con ruxolitinib ha riportato sepsi o tubercolosi.

Durante il follow-up a lungo termine degli studi di fase 3 nella PV, le infezioni riportate frequentemente sono state infezioni del tratto urinario (11,8%), herpes zoster (14,7%) e polmonite (7,1%). Sepsi è stata riportata nello 0,6% dei pazienti. Nessun paziente ha riportato tubercolosi nel follow-up a lungo termine.

Nello studio di fase 3 per la GvHD acuta (REACH2), durante il *periodo comparativo*, sono state riportate infezioni del tratto urinario nel 9,9% (grado ≥ 3, 3,3%) dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 10,7% (grado ≥ 3, 6,0%) dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile. Sono state riportate infezioni da CMV nel 28,3% (grado ≥ 3, 9,3%) dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 24,0% (grado ≥ 3, 10,0%) dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile. Sono stati riportati episodi di sepsi nel 12,5% (grado ≥ 3, 11,1%) dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 8,7% (grado ≥ 3, 6,0%) dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile. Sono state riportate infezioni da virus BK solo in 3 pazienti nel braccio con ruxolitinib con un evento di grado 3. Durante il *follow-up a lungo termine* dei pazienti trattati con ruxolitinib, sono state riportate infezioni del tratto urinario nel 17,9% (grado ≥ 3, 6,5%) dei pazienti e infezioni da CMV sono state riportate nel 32,3% (grado ≥ 3, 11,4%) dei pazienti. Infezioni da CMV con coinvolgimento di organi sono state osservate in un numero molto limitato di pazienti; coliti da CMV, enteriti da CMV e infezioni gastrointestinali da CMV di ogni grado sono state riportate in quattro, due e in un paziente, rispettivamente. Sono stati riportati episodi di sepsi, incluso shock settico, di ogni grado nel 25,4% (grado ≥ 3, 21,9%) dei pazienti. Infezioni del tratto urinario ed eventi di sepsi sono stati segnalati con una frequenza inferiore nei pazienti pediatrici con GvHD acuta (9,8% ciascuno) rispetto ai pazienti adulti e adolescenti. Infezioni da CMV sono state segnalate nel 31,4% dei pazienti pediatrici (grado 3, 5,9%).

Nello studio di fase 3 per la GvHD cronica (REACH3), durante il *periodo comparativo*, sono state riportate infezioni del tratto urinario nel 8,5% (grado ≥ 3, 1,2%) dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 6,3% (grado ≥ 3, 1,3%) dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile. Sono state riportate infezioni da virus BK nel 5,5% (grado ≥ 3, 0,6%) dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 1,3% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile. Sono state riportate infezioni da CMV nel 9,1% (grado ≥ 3, 1,8%) dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 10,8% (grado ≥ 3, 1,9%) dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile. Sono stati riportati episodi di sepsi nel 2,4% (grado ≥ 3, 2,4%) dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 6,3% (grado ≥ 3, 5,7%) dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile. Durante il *follow-up a lungo termine* dei pazienti trattati con ruxolitinib, sono state riportate infezioni del tratto urinario e infezioni da BK virus nel 9,3% (grado ≥ 3, 1,3%) e nel 4,9% (grado ≥ 3, 0,4%) dei pazienti, rispettivamente. Infezioni da CMV ed episodi di sepsi sono stati riportati nel 8,8% (grado ≥ 3, 1,3%) e nel 3,5% (grado ≥ 3, 3,5%) dei pazienti, rispettivamente. Nei pazienti pediatrici con GvHD cronica, infezioni del tratto urinario sono state segnalate nel 5,5% (grado 3, 1,8%) dei pazienti e infezione da virus BK è stata segnalata nell'1,8% (nessun grado ≥ 3) dei pazienti. Le infezioni da CMV si sono verificate nel 7,3% (nessun grado ≥ 3) dei pazienti.

Lipasi elevata
Nel periodo randomizzato dello studio RESPONSE, il peggioramento dei valori della lipasi è stato più elevato nel braccio con ruxolitinib rispetto al braccio di controllo, principalmente a causa delle differenze tra gli aumenti di grado 1 (18,2% verso 8,1%). Gli aumenti di grado ≥ 2 sono stati simili tra i bracci di trattamento. Nel RESPONSE 2, le frequenze sono state comparabili tra il braccio con ruxolitinib e il braccio di controllo (10,8% verso 8%). Durante il follow-up a lungo termine degli studi di fase 3 nella PV, il 7,4% e lo 0,9% dei pazienti ha riportato un aumento dei valori di lipasi di grado 3 e di grado 4. In questi pazienti non sono stati riportati segni e sintomi concomitanti di pancreatite con elevati valori di lipasi.

Negli studi di fase 3 nella MF, sono stati riportati valori elevati di lipasi rispettivamente nel 18,7% e 19,3% dei pazienti nei bracci con ruxolitinib in confronto al 16,6% e al 14,0% nei bracci di controllo degli studi COMFORT-I e COMFORT-II. Nei pazienti con elevati valori di lipasi, non sono stati riportati segni e sintomi concomitanti di pancreatite.

Nel *periodo comparativo* dello studio di fase 3 per la GvHD acuta (REACH2), sono stati riportati valori di lipasi nuovi o peggiorati nel 19,7% dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 12,5% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile; i corrispondenti incrementi di grado 3 (3,1% vs 5,1%) e di grado 4 (0% vs 0,8%) sono stati simili. Durante il *follow-up a lungo termine* dei pazienti trattati con ruxolitinib, sono stati riportati valori di lipasi nuovi o peggiorati nel 32,2% dei pazienti; grado 3 e grado 4 sono stati riportati nel 8,7% e 2,2% dei pazienti, rispettivamente. Lipasi elevata è stata segnalata nel 20,4% dei pazienti pediatrici (grado 3 e 4: 8,5% e 4,1%, rispettivamente).

Nel *periodo comparativo* dello studio di fase 3 per la GvHD cronica (REACH3), sono stati riportati valori di lipasi nuovi o peggiorati nel 32,1% dei pazienti nel braccio con ruxolitinib rispetto al 23,5% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile; i corrispondenti incrementi di grado 3 (10,6% vs 6,2%) e di grado 4 (0,6% vs 0%) sono stati simili. Durante il *follow-up a lungo termine* dei pazienti trattati con ruxolitinib, sono stati riportati valori di lipasi incrementati nel 35,9% dei pazienti; grado 3 e grado 4 sono stati riportati nel 9,5% e 0,4% dei pazienti, rispettivamente. Lipasi elevata è stata segnalata con una frequenza inferiore (20,4%; grado 3 e 4: 3,8% e 1,9%, rispettivamente) nei pazienti pediatrici.

Aumento della pressione sistolica
Negli studi clinici registrativi di fase 3 nella MF, in almeno una visita, è stato riportato un aumento della pressione sistolica di 20 mmHg o più rispetto al basale nel 31,5% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al 19,5% dei pazienti trattati con il trattamento di controllo. Nello studio COMFORT-I (pazienti con MF) l'aumento medio della pressione sistolica rispetto al basale è stato di 0-2 mmHg con ruxolitinib rispetto ad una diminuzione di 2-5 mmHg nel braccio trattato con placebo. Nello studio COMFORT-II i valori medi hanno mostrato una piccola differenza tra i pazienti con MF trattati con ruxolitinib e i pazienti con MF trattati con il trattamento di controllo.

Nel periodo randomizzato dello studio registrativo in pazienti con PV, la pressione sistolica media è aumentata di 0,65 mmHg nel braccio con ruxolitinib rispetto a una diminuzione di 2 mmHg nel braccio trattato con la migliore terapia disponibile.

Popolazioni speciali

Pazienti pediatrici
Un totale di 106 pazienti di età compresa tra i 2 e i 18 anni con GvHD sono stati analizzati per gli aspetti di sicurezza: 51 pazienti (45 pazienti in REACH4 e 6 pazienti in REACH2) negli studi sulla GvHD acuta e 55 pazienti (45 pazienti in REACH5 e 10 pazienti in REACH3) negli studi sulla GvHD cronica. Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto il trattamento con ruxolitinib è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti.

Anziani
Un totale di 29 pazienti nello studio REACH2 e 25 pazienti nello studio REACH3 di età superiore ai 65 anni e trattati con ruxolitinib sono stati analizzati per gli aspetti di sicurezza. In generale, non sono state identificate nuove problematiche di sicurezza e il profilo di sicurezza in pazienti di età superiore ai 65 anni è generalmente sovrapponibile a quello dei pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto un antidoto per i sovradosaggi con ruxolitinib. Dosi singole fino a 200 mg sono state somministrate con tollerabilità acuta accettabile. Dosi ripetute più alte di quelle raccomandate sono associate ad aumentata mielosoppressione inclusa leucopenia, anemia e trombocitopenia. Deve essere somministrato un adeguato trattamento di supporto.

Non è atteso che l'emodialisi aumenti l'eliminazione di ruxolitinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01EJ01

Meccanismo d'azione

Ruxolitinib è un inibitore selettivo delle Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 e JAK2 (valori di IC_{50} di 3,3 nM e 2,8 nM rispettivamente per gli enzimi JAK1 e JAK2). Queste mediano il segnale di un numero di citochine e fattori di crescita che sono importanti per l'ematopoiesi e la funzione immunitaria.

MF e PV sono neoplasie mieloproliferative note per essere associate alla deregolazione del segnale di JAK1 e JAK2. Si ritiene che la base della deregolazione includa alti livelli di citochine circolanti che attivano la via di JAK-STAT, le mutazioni che aumentano la funzionalità enzimatica come JAK2V617F, e la repressione dei meccanismi di regolazione negativa. I pazienti con MF presentano una deregolazione del segnale di JAK indipendentemente dallo stato della mutazione JAK2V617F. Mutazioni attivanti in JAK2 (V617F o esone 12) sono presenti nel > 95% dei pazienti con PV.

Ruxolitinib inibisce il segnale di JAK-STAT e la proliferazione cellulare di modelli cellulari citochino-dipendenti di neoplasie ematologiche, così come delle cellule Ba/F3 rese citochino-indipendenti dall'espressione della proteina mutata JAK2V617F, con IC_{50} comprese nell'intervallo da 80 a 320 nM.

Le vie del segnale JAK-STAT agiscono nella regolazione dello sviluppo, della proliferazione e della attivazione di diversi tipi di cellule del sistema immunitario importanti per la patogenesi della GvHD.

Effetti farmacodinamici

Ruxolitinib inibisce la fosforilazione di STAT3 indotta da citochine nel sangue di volontari sani, di pazienti con MF e di pazienti con PV. Sia nei soggetti sani che nei pazienti con MF, ruxolitinib ha determinato, 2 ore dopo la somministrazione, massima inibizione della fosforilazione di STAT3 che è ritornata quasi a livello basale entro 8 ore, indicando che non vi è accumulo né del farmaco immodificato né dei metaboliti attivi.

Nei soggetti con MF, l'innalzamento dei livelli basali dei marcatori infiammatori associati ai sintomi costitutivi come TNFα, IL-6 e CRP è diminuito a seguito del trattamento con ruxolitinib. I pazienti con MF non sono diventati resistenti, nel tempo, agli effetti farmacodinamici di ruxolitinib. Analogamente, anche i pazienti con PV presentano innalzamento dei livelli basali dei marcatori infiammatori e questi marcatori sono diminuiti a seguito del trattamento con ruxolitinib.

In un accurato studio del QT in volontari sani, non c'è stata indicazione di un effetto di prolungamento del QT/QTc di ruxolitinib in dosi singole fino ad una dose sovraterapeutica di 200 mg, indicando che ruxolitinib non ha effetto sulla ripolarizzazione cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

Mielofibrosi
Due studi di fase 3 randomizzati (COMFORT-I e COMFORT-II) sono stati condotti in pazienti con MF (MF primaria, MF post-policitemia vera o MF post-trombocitemia essenziale). In entrambi gli studi, i pazienti avevano splenomegalia palpabile di almeno 5 cm al di sotto del margine costale e una categoria di rischio intermedio-2 o rischio elevato in base ai criteri condivisi del International Working Group (IWG). La dose iniziale di ruxolitinib è stata basata sulla conta piastrinica. I pazienti con conta piastrinica $\leq 100\,000/mm^3$ non erano eleggibili per l'arruolamento negli studi COMFORT ma 69 pazienti sono stati arruolati nello studio EXPAND, uno studio di fase Ib, in aperto, per la determinazione della dose in pazienti con MF (MF primaria, MF post-policitemia vera o MF post-trombocitemia essenziale) e conta piastrinica basale $\geq 50\,000$ e $< 100\,000/mm^3$.

COMFORT-I è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 309 pazienti che erano resistenti o non erano candidabili alla terapia disponibile. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti che ottenevano una riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale alla settimana 24 misurata mediante risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging, MRI) o tomografia computerizzata (Computed Tomography, CT).

Gli endpoints secondari di efficacia comprendevano la durata del mantenimento di una riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale, la percentuale di pazienti che avevano una riduzione ≥ 50% del punteggio totale dei sintomi, la modifica del punteggio totale dei sintomi rispetto al basale alla settimana 24, misurato secondo il diario MF Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 modificato, e la sopravvivenza globale.

COMFORT-II è uno studio randomizzato, in aperto, condotto in 219 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ruxolitinib verso la migliore terapia disponibile. Nel braccio trattato con la migliore terapia disponibile, il 47% dei pazienti ha ricevuto idrossiurea e il 16% dei pazienti ha ricevuto glucocorticoidi. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti che raggiungevano una riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale alla settimana 48 misurata mediante MRI o CT.

Gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale alla settimana 24 e la durata del mantenimento di una riduzione ≥ 35% rispetto al basale del volume della milza.

Nel COMFORT-I e nel COMFORT-II, i dati demografici dei pazienti al basale e le caratteristiche della malattia erano comparabili tra i bracci di trattamento.

Tabella 8 Percentuale di pazienti con riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale alla settimana 24 nel COMFORT-I e alla settimana 48 nel COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	Migliore terapia disponibile (N=72)
Tempi	Settimana 24		Settimana 48	
Numero (%) di soggetti con riduzione ≥ 35% del volume della milza	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalli di confidenza del 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Valore di p	< 0,0001		< 0,0001	

Una percentuale significativamente più alta di pazienti nel gruppo ruxolitinib ha raggiunto una riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale (Tabella 8) indipendentemente dalla presenza o assenza della mutazione JAK2V617F (Tabella 9) o dal sottotipo della malattia (MF primaria, MF post-policitemia vera, MF post-trombocitemia essenziale).

Tabella 9 Percentuale di pazienti con riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale secondo lo stato della mutazione di JAK (popolazione valutabile per la sicurezza)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Migliore terapia disponibile	
Stato della mutazione di JAK	Positivo (N=113) n (%)	Negativo (N=40) n (%)	Positivo (N=121) n (%)	Negativo (N=27) n (%)	Positivo (N=110) n (%)	Negativo (N=35) n (%)	Positivo (N=49) n (%)	Negativo (N=20) n (%)
Numero (%) di soggetti con riduzione ≥ 35% del volume della milza	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tempi	Dopo 24 settimane				Dopo 48 settimane			

La probabilità di mantenere una risposta splenica (riduzione ≥ 35%) verso ruxolitinib per almeno 24 settimane era dell'89% nel COMFORT I e dell'87% nel COMFORT II; nel COMFORT-II, la probabilità di mantenere la risposta splenica per almeno 48 settimane era del 52%.

Nel COMFORT-I, il 45,9% dei soggetti nel gruppo ruxolitinib ha ottenuto un miglioramento ≥ 50% del punteggio totale dei sintomi dal basale alla settimana 24 (misurato utilizzando il diario MFSAF v2.0), rispetto al 5,3% nel gruppo placebo (p< 0,0001 utilizzando il test del chi-quadrato). La variazione media dello stato di salute globale alla settimana 24, misurato mediante EORTC QLQ-C30, è stata di +12,3 per ruxolitinib e di -3,4 per il placebo (p< 0,0001).

Nel COMFORT-I, dopo un follow-up mediano di 34,3 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati al braccio ruxolitinib è stato del 27,1% rispetto al 35,1% nei pazienti randomizzati a placebo; HR 0,687; 95% IC 0,459; 1,029; p=0,0668.

Nel COMFORT-I, dopo un follow-up mediano di 61,7 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati al braccio ruxolitinib è stato del 44,5% (69 di 155 pazienti) rispetto al 53,2% (82 di 154) nei pazienti randomizzati a placebo. C'è stata una riduzione del 31% del rischio di morte nel braccio ruxolitinib rispetto a placebo (HR 0,69; 95% IC 0,50; 0,96; p=0,025).

Nel COMFORT-II, dopo un follow-up mediano di 34,7 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati a ruxolitinib è stato del 19,9% rispetto al 30,1% nei pazienti randomizzati al migliore trattamento disponibile; HR 0,48; 95% IC 0,28; 0,85; p=0,009. In entrambi gli studi, i tassi di mortalità più bassi rilevati nel braccio ruxolitinib sono stati prevalentemente determinati dai risultati ottenuti nei sottogruppi di pazienti con mielofibrosi post-policitemia vera e mielofibrosi post-trombocitemia essenziale.

Nel COMFORT-II, dopo un follow-up mediano di 55,9 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati al braccio ruxolitinib è stato del 40,4% (59 di 146 pazienti) rispetto al 47,9% (35 di 73 pazienti) nei pazienti randomizzati al migliore trattamento disponibile. C'è stata una riduzione del 33% del rischio di morte nel braccio ruxolitinib rispetto al braccio del migliore trattamento disponibile (HR 0,67; IC 95% 0,44; 1,02; p=0,062).

Policitemia vera
Uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto, con controllo attivo (RESPONSE) è stato condotto in 222 pazienti con PV che erano resistenti o intolleranti a idrossiurea sulla base dei criteri pubblicati dal gruppo di lavoro internazionale European LeukemiaNet (ELN). Centodieci (110) pazienti sono stati randomizzati al braccio ruxolitinib e 112 pazienti al braccio con la migliore terapia disponibile. La dose iniziale di ruxolitinib era 10 mg due volte al giorno. Le dosi sono state poi aggiustate nei singoli pazienti in base alla tollerabilità e all'efficacia fino a una dose massima di 25 mg due volte al giorno. La migliore terapia disponibile è stata scelta dallo sperimentatore in modo specifico per ciascun paziente e comprendeva idrossiurea (59,5%), interferone/interferone peghilato (11,7%), anagrelide (7,2%), pipobromano (1,8%) e l'osservazione (15,3%).

I dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano comparabili tra i due bracci di trattamento. L'età mediana era 60 anni (range 33-90 anni). I pazienti nel braccio ruxolitinib avevano diagnosi di PV da un tempo mediano di 8,2 anni e avevano ricevuto precedentemente idrossiurea per un tempo mediano di circa 3 anni. La maggior parte dei pazienti (> 80%) aveva ricevuto almeno due flebotomie nelle ultime 24 settimane prima dello screening. Mancano i dati comparativi riguardanti la sopravvivenza a lungo termine e l'incidenza delle complicanze della malattia.

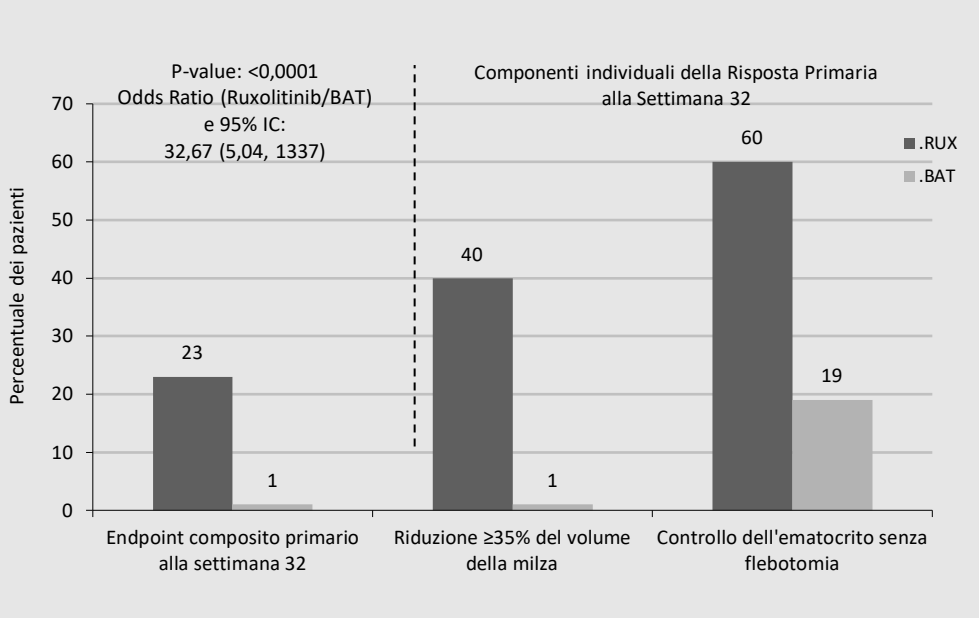
L'endpoint composito primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva sia un'assenza di eleggibilità alla flebotomia (controllo dell'ematocrito) sia una riduzione ≥ 35% del volume della milza rispetto al basale alla settimana 32. L'eleggibilità alla flebotomia era definita come la conferma di un ematocrito > 45%, cioè almeno 3 punti percentuale più alto rispetto all'ematocrito ottenuto al basale o la conferma di un ematocrito > 48%, a seconda di quale era più basso. Endpoint secondari principali includevano la percentuale di pazienti che raggiungevano l'endpoint primario e rimanevano liberi da progressione alla settimana 48, così come la percentuale di pazienti che ottenevano una remissione ematologica completa alla settimana 32.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario e una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo ruxolitinib ha raggiunto l'endpoint composito primario e ciascuno dei suoi singoli componenti. Un

significativo maggior numero di pazienti trattati con ruxolitinib (23%) ha raggiunto una risposta primaria (p< 0,0001) rispetto alla migliore terapia disponibile (0,9%). Il controllo dell'ematocrito è stato raggiunto nel 60% dei pazienti nel braccio ruxolitinib rispetto al 18,8% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile ed una riduzione ≥ 35% del volume della milza è stata raggiunta nel 40% dei pazienti nel braccio ruxolitinib rispetto allo 0,9% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile (Figura 1).

Entrambi i principali endpoint secondari sono stati raggiunti. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una remissione ematologica completa è stata del 23,6% con ruxolitinib rispetto all'8,0% con la migliore terapia disponibile (p=0,0013) e la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta primaria duratura alla settimana 48 è stata del 20% con ruxolitinib e dello 0,9% con la migliore terapia disponibile (p< 0,0001).

Figura 1 Pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario e i componenti dell'endpoint primario alla settimana 32



I sintomi sono stati valutati utilizzando il punteggio totale dei sintomi (TTS) MPN-SAF dal diario elettronico del paziente, che consiste di 14 domande. Alla settimana 32, il 49% ed il 64% dei pazienti trattati con ruxolitinib ha raggiunto una riduzione ≥ 50% nel TTS-14 e TTS-5, rispettivamente, rispetto al solo 5% e 11% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile.

La percezione del beneficio del trattamento è stata misurata con il questionario Patient Global Impression of Change (PGIC). Il 66% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al 19% dei pazienti trattato con la migliore terapia disponibile ha segnalato un miglioramento già a quattro settimane dopo l'inizio del trattamento. Il miglioramento della percezione del beneficio del trattamento era anche più alto nei pazienti trattati con ruxolitinib alla settimana 32 (78% verso 33%).

Per valutare la durata della risposta, ulteriori analisi sono state condotte alla settimana 80 e alla settimana 256 dopo la randomizzazione nello studio RESPONSE. Dei 25 pazienti che avevano raggiunto la risposta primaria alla settimana 32, 3 pazienti hanno avuto progressione della malattia entro la settimana 80 e 6 pazienti entro la settimana 256. La probabilità di mantenere una risposta dalla settimana 32 alla settimana 80 e alla settimana 256 è stata rispettivamente del 92% e del 74% (vedere Tabella 10).

Tabella 10 Durata della risposta primaria nello studio RESPONSE

	Settimana 32	Settimana 80	Settimana 256
Risposta primaria raggiunta alla settimana 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pazienti che mantengono la risposta primaria	n/a	22/25	19/25
Probabilità di mantenere la risposta primaria	n/a	92%	74%
* Secondo i criteri dell'endpoint composito di risposta primaria: assenza di eleggibilità alla flebotomia (controllo dell'ematocrito) e una riduzione ≥ 35% del volume della milza basale. n/a: non applicabile			

Un secondo studio di fase 3b, randomizzato, in aperto, con controllo attivo (RESPONSE 2), è stato condotto in 149 pazienti con PV che erano resistenti o intolleranti a idrossiurea ma senza splenomegalia palpabile. L'endpoint primario, definito come la percentuale di pazienti che raggiungeva il controllo dell'ematocrito (assenza di eleggibilità alla flebotomia) alla settimana 28, è stato raggiunto (62,2% nel braccio ruxolitinib verso 18,7% nel braccio con la migliore terapia disponibile). Anche l'endpoint secondario principale, definito come la percentuale di pazienti che otteneva una remissione ematologica completa alla settimana 28, è stato raggiunto (23,0% nel braccio ruxolitinib verso 5,3% nel braccio con la migliore terapia disponibile).

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)
Ruxolitinib è stato studiato in due studi randomizzati, di Fase III, in aperto, multicentrici in pazienti di età pari o superiore ai 12 anni con GvHD acuta (REACH2) e cronica (REACH3) dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloSCT) e insufficiente risposta a corticosteroidi e/o altre terapie sistemiche. La dose iniziale di ruxolitinib è stata di 10 mg due volte al giorno.

Malattia del trapianto contro l'ospite acuta
In REACH2, 309 pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) acuta di Grado II-IV refrattaria ai corticosteroidi, sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ruxolitinib o la migliore terapia disponibile. I pazienti sono stati stratificati sulla base della severità della GvHD acuta al momento della randomizzazione. La refrattarietà ai corticosteroidi è stata definita nel momento in cui i pazienti hanno mostrato progressione dopo un minimo di 3 giorni, fallimento nell'ottenimento di una risposta dopo 7 giorni o insuccesso nella riduzione della terapia corticosteroidea.

La migliore terapia disponibile è stata selezionata dallo sperimentatore sulla base del singolo paziente e includeva siero anti linfocitario (ATG), fotoferesi extracorporea (ECP), cellule stromali mesenchimali (MSC), metotrexato a basse dosi, micofenolato mofetile (MMF), inibitori mTOR (everolimus o sirolimus), etanercept o infliximab.

In aggiunta a ruxolitinib o alla migliore terapia disponibile, i pazienti potevano ricevere la terapia di supporto standard per un trapianto di cellule staminali che includeva medicinali anti-infettivi e supporto trasfusionale. Ruxolitinib è stato aggiunto all'uso continuato di corticosteroidi e/o inibitori della carcineurina (CNIs), come ciclosporina e tacrolimus, e/o di terapie corticosteroidee topiche o per inalazione, in accordo alle linee guida istituzionali.

I pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico diverso da corticosteroidi e inibitori della carcineurina per la GvHD acuta erano eleggibili all'inclusione nello studio. In aggiunta ai corticosteroidi e agli CNIs, era permesso di continuare terapie farmacologiche sistemiche precedenti per la GvHD acuta solo se usate per la profilassi della GvHD acuta (es. iniziate prima della diagnosi di GvHD acuta) secondo la comune pratica clinica.

Ai pazienti randomizzati nel braccio con la migliore terapia disponibile è stato consentito passare in crossover al braccio con ruxolitinib dopo il Giorno 28 in caso di:

- Mancato raggiungimento dell'endpoint primario (risposta completa o parziale) al Giorno 28; OPPURE
- Successiva perdita della risposta e conformità ai criteri di progressione, risposta mista o nessuna risposta, necessitante di un nuovo trattamento immunosoppressivo sistemico aggiuntivo per la GvHD acuta E
- Nessun segno/sintomo di GvHD cronica

La riduzione di ruxolitinib era permessa dopo la visita del Giorno 56 per i pazienti con risposta al trattamento.

I dati demografici al basale e le caratteristiche della patologia erano bilanciati tra i due bracci di trattamento. L'età mediana era di 54 anni (intervallo tra 12 e 73 anni). Lo studio ha incluso 2,9 % adolescenti, 59,2% maschi e 68,9% pazienti bianchi. La maggior parte dei pazienti arruolati presentava una pre-esistente patologia maligna.

La severità della GvHD acuta nel braccio di trattamento con ruxolitinib e nel braccio con la migliore terapia disponibile è stata di grado II nel 34% e nel 34%, di grado III nel 46% e nel 47,0%, e di grado IV nel 20% e nel 19% rispettivamente.

Le ragioni della risposta insufficiente ai corticosteroidi dei pazienti nei bracci con ruxolitinib e con la migliore terapia disponibile sono state i) mancata risposta dopo 7 giorni di trattamento con corticosteroidi (46,8% e 40,6%, rispettivamente), ii) mancata riduzione del trattamento con corticosteroidi (30,5% e 31,6% rispettivamente) o iii) progressione della malattia dopo 3 giorni di trattamento (22,7% e 22,7% rispettivamente).

Tra tutti i pazienti, gli organi più comunemente coinvolti nella GvHD acuta sono stati la cute (54,0%) e il tratto gastrointestinale inferiore (68,3%). Più pazienti nel braccio con ruxolitinib hanno presentato GvHD che ha coinvolto la cute (60,4%) e il fegato (23,4%) rispetto al braccio con la migliore terapia disponibile (cute: 47,7% e fegato: 16,1%).

Le terapie sistemiche precedenti usate più frequentemente per la GvHD acuta erano corticosteroidi+CNIs (49,4% nel braccio con ruxolitinib e 49,0% nel braccio con la migliore terapia disponibile).

L'endpoint primario era il tasso di risposta globale (ORR) il Giorno 28, definito come la percentuale di pazienti in ogni braccio con una risposta completa (CR) o parziale (PR) senza la necessità di terapie sistemiche aggiuntive per progressione precoce, risposta mista o nessuna risposta sulla base della valutazione dello sperimentatore in accordo ai criteri di Harris et al. (2016).

L'endpoint secondario principale era la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una CR o PR il Giorno 28 e mantenuto una CR o PR fino al Giorno 56.

Il REACH2 ha raggiunto il suo obiettivo primario. La ORR al Giorno 28 di trattamento era più elevata nel braccio con ruxolitinib (62,3%) rispetto al braccio con la migliore terapia disponibile (39,4%). Si è verificata una differenza statisticamente significativa tra i bracci di trattamento (Cochrane-Mantel-Haenszel test stratificato $p< 0,0001$, a due code, OR: 2,64; 95% IC: 1,65; 4,22).

Una percentuale più alta di pazienti appartenenti al braccio con ruxolitinib ha raggiunto una risposta completa (34,4%) rispetto al braccio con la migliore terapia disponibile (19,4%).

Al giorno 28 la ORR era 76% per GvHD di grado II, 56% per GvHD grado III e 53% per GvHD di grado IV nel braccio con ruxolitinib e 51% per GvHD grado II, 38% per GvHD grado III e 23% per GvHD di grado IV nel braccio con la migliore terapia disponibile.

Tra i pazienti che non hanno risposto al Giorno 28 nel braccio con ruxolitinib e nel braccio con la migliore terapia disponibile, rispettivamente, il 2,6% e l'8,4% hanno presentato una progressione della malattia.

I risultati globali sono presentati in Tabella 11.

Tabella 11 Tasso di risposta globale al Giorno 28 nello studio REACH2

	Ruxolitinib N=154		**Migliore terapia disponibile N=155**	
	n (%)	**95% IC**	**n (%)**	**95% IC**
Risposta globale	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% IC)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-value (a due code)	p < 0,0001			
Risposta completa	53 (34,4)		30 (19,4)	
Risposta parziale	43 (27,9)		31 (20,0)	

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo secondario sulla base della analisi primaria dei dati. Una ORR duratura al Giorno 56 è stata del 39,6% (95% IC: 31,8; 47,8) nel braccio con ruxolitinib e del 21,9% (95% IC: 15,7; 29,3) nel braccio con la migliore terapia disponibile. La differenza tra i due bracci di trattamento è stata statisticamente rilevante (OR: 2,38; 95% IC: 1,43; 3,94; p=0,0007). La percentuale di pazienti con una CR è stata del 26,6% nel braccio con ruxolitinib contro il 16,6% nel braccio con la migliore terapia disponibile. In totale, 49 pazienti (31,6%) inizialmente randomizzati al braccio con la migliore terapia disponibile, sono passati al braccio con ruxolitinib.

Malattia del trapianto contro l'ospite cronica
In REACH3, 329 pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite cronica refrattaria ai corticosteroidi (SR-cGvHD) da moderata a severa sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ruxolitinib o la migliore terapia disponibile. I pazienti sono stati stratificati sulla base della severità della GvHD cronica al momento della randomizzazione. La refrattarietà ai corticosteroidi è stata definita nel momento in cui i pazienti hanno mostrato una assenza di risposta o progressione della malattia dopo 7 giorni o persistenza della malattia per 4 settimane o due tentativi senza successo di riduzione della dose di corticosteroidi.

La migliore terapia disponibile è stata selezionata dallo sperimentatore sulla base del singolo paziente e includeva fotoferesi extracorporea (ECP), metotrexate (MTX) a basse dosi, micofenolato mofetile (MMF), inibitori di mTOR (everolimus o sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib o ibrutinib.

In aggiunta a ruxolitinib o alla migliore terapia disponibile, i pazienti potevano ricevere la terapia di supporto standard per il trapianto di cellule staminali che includeva medicinali antiinfettivi e supporto trasfusionale. L'uso continuativo di corticosteroidi e inibitori della carcineurina (CNIs), come ciclosporina e tacrolimus e di terapie corticosteroidee topiche o per inalazione, era consentito in accordo alle linee guida istituzionali.

I pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico diverso da corticosteroidi e/o inibitori della carcineurina per la GvHD cronica erano eleggibili all'inclusione dello studio. In aggiunta ai corticosteroidi e agli inibitori della carcineurina, era permesso di continuare terapie farmacologiche sistemiche precedenti per la GvHD cronica solo se usate per la profilassi della GvHD cronica (es. iniziate prima della diagnosi di GvHD cronica) secondo la comune pratica clinica.

Ai pazienti randomizzati nel braccio con la migliore terapia disponibile è stato consentito passare in crossover al braccio con ruxolitinib al Giorno 169 e di successivamente in caso di progressione della malattia, risposta mista o non modificata, tossicità verso la migliore terapia disponibile o in caso di riacutizzazione della GvHD cronica.

L’efficacia nei pazienti che sono passati da GvHD acuta a GvHD cronica senza riduzione della dose di corticosteroidi e alcun trattamento sistemico non è nota. L’efficacia nei pazienti con GvHD acuta o cronica dopo infusione di linfociti provenienti dal donatore (*donor lymphocyte infusion,* DLI) e nei pazienti intolleranti al trattamento steroideo è sconosciuta.

La riduzione di ruxolitinib era permessa dopo la visita del Giorno 169.

I dati demografici al basale e le caratteristiche della patologia erano bilanciati tra i due bracci di trattamento. L’età mediana era di 49 anni (intervallo tra 12 e 76 anni). Lo studio ha incluso 3,6% adolescenti, 61,1% maschi e 75,4% pazienti bianchi. La maggior parte dei pazienti arruolati presentava una preesistente patologia maligna.

La severità della GvHD cronica refrattaria ai corticosteroidi alla diagnosi era bilanciata tra i due bracci di trattamento, con 41% e 45% moderata e 59% e 55% severa rispettivamente nel braccio con ruxolitinib e nel braccio con la migliore terapia disponibile.

Le risposte insufficienti dei pazienti ai corticosteroidi nel braccio con ruxolitinib e con la migliore terapia disponibile sono state caratterizzate da i) assenza di risposta o progressione della malattia dopo trattamento con corticosteroidi per un minimo di 7 giorni con 1 mg/kg al giorno di equivalenti del prednisone (37,6% e 44,5%, rispettivamente), ii) persistenza della malattia dopo 4 settimane con 0,5 mg/kg al giorno (35,2% e 25,6%) o iii) dipendenza da corticosteroidi (27,3% e 29,9% rispettivamente).

Tra tutti i pazienti, il 73% e il 45% nel braccio con ruxolitinib ha manifestato coinvolgimento della cute o dei polmoni rispetto al 69% e al 41% nel braccio con la migliore terapia disponibile.

Le terapie sistemiche precedenti usate più frequentemente per la GvHD cronica erano corticosteroidi in monoterapia (43% nel braccio con ruxolitinib e 49% nel braccio con la migliore terapia disponibile) e corticosteroidi+CNIs (41% dei pazienti nel braccio con ruxolitinib e 42% nel braccio con la migliore terapia disponibile).

L’endpoint primario era la ORR il Giorno 169, definita come percentuale di pazienti in ogni braccio con una risposta completa (CR) o una risposta parziale (PR), senza la necessità di terapie sistemiche aggiuntive per una progressione precoce, risposta mista o nessuna risposta sulla base della valutazione dello sperimentatore in accordo ai criteri del National Institute of Health (NIH).

Un endpoint secondario principale era il tasso di sopravvivenza libera da fallimento del trattamento (FFS), un “tempo composito all’evento”, che includeva i primi dei seguenti eventi: (i) recidiva o ricorrenza della malattia di base o decesso dovuto alla malattia di base, (ii) mortalità non da recidiva o (iii) aggiunta o inizio di un’altra terapia sistemica per cGvHD.

Il REACH3 ha raggiunto il suo obiettivo primario. Al momento della analisi primaria dei dati (data limite di raccolta dei dati: 08 maggio 2020), la ORR alla settimana 24 era più elevata nel braccio con ruxolitinib (49,7%) rispetto al braccio con la migliore terapia disponibile (25,6%). Si è verificata una differenza statisticamente significativa tra i bracci di trattamento (Cochrane-Mantel-Haenszel test stratificato $p< 0,0001$, a due code, OR: 2,99; 95% IC: 1,86; 4,80). I risultati sono presentati nella Tabella 12.

Tra i pazienti che non hanno risposto al Giorno 169 nel braccio con ruxolitinib e nel braccio con la migliore terapia disponibile, rispettivamente il 2,4% e il 12,8% hanno presentato una progressione della malattia.

Tabella 12 Tasso di risposta globale al Giorno 169 nello studio REACH3

	Ruxolitinib N=165		**Migliore terapia disponibile N=164**	
	n (%)	**95% IC**	**n (%)**	**95% IC**
Risposta globale	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% IC)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-value (a due code)	p< 0,0001			
Complete response	11 (6,7)		5 (3,0)	
Partial response	71 (43,0)		37 (22,6)	

L'endpoint secondario principale FFS ha dimostrato una riduzione del rischio statisticamente significativa del 63% di ruxolitinib verso la migliore terapia disponibile (HR: 0,370; 95% IC: 0,268; 0,510, p< 0,0001). La maggior parte degli eventi di FFS a 6 mesi sono stati "aggiunta o inizio di un'altra terapia sistemica per la GvHD cronica" (la probabilità di questo evento è stata del 13,4% vs 48,5% rispettivamente per il braccio con ruxolitinib e per il braccio con la migliore terapia disponibile). I risultati per "recidiva della patologia di base" e mortalità senza recidiva (NRM) sono stati del 2,46% vs 2,57% e 9,19% vs 4,46% rispettivamente per il braccio con ruxolitinib e per il braccio con la migliore terapia disponibile. Non sono state osservate differenze di incidenze cumulative tra i bracci di trattamento quando si analizzano solo gli NRM.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento che contiene ruxolitinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della MF e della PV. Nei pazienti pediatrici con GvHD di età superiore ai 2 anni, la sicurezza e l'efficacia di ruxolitinib sono supportate dalle evidenze degli studi clinici di fase 3 REACH2 e REACH3 e dagli studi clinici di fase 2 in aperto, a braccio singolo REACH4 e REACH5 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). Il disegno dello studio a braccio singolo non isola il contributo di ruxolitinib all'efficacia complessiva.

Malattia del trapianto contro l'ospite acuta
Nello studio REACH4, 45 pazienti pediatrici con GvHD acuta di grado da II a IV sono stati trattati con ruxolitinib e corticosteroidi +/- CNIs per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di ruxolitinib. I pazienti sono stati arruolati in 4 gruppi in base all'età (Gruppo 1 [da ≥ 12 anni a < 18 anni, N=18], Gruppo 2 [da ≥ 6 anni a < 12 anni, N=12], Gruppo 3 [da ≥ 2 anni a < 6 anni, N=15] e Gruppo 4 [da ≥ 28 giorni a < 2 anni, N=0]). Le dosi utilizzate sono state 10 mg due volte al giorno per il Gruppo 1, 5 mg due volte al giorno per il Gruppo 2 e 4 mg/m^2 due volte al giorno per il Gruppo 3 e i pazienti sono stati trattati per 24 settimane o fino alla sospensione. Ruxolitinib è stato somministrato come compressa da 5 mg o una capsula/soluzione orale per pazienti pediatrici di età < 12 anni.

Sono stati arruolati pazienti con stato di malattia refrattario agli steroidi o naïve al trattamento. I pazienti sono stati considerati refrattari agli steroidi secondo i criteri istituzionali o per decisione del medico nel caso in cui i criteri istituzionali non fossero disponibili e potevano aver ricevuto non più di un precedente trattamento sistemico aggiuntivo per la GvHD acuta in aggiunta ai corticosteroidi. I pazienti sono stati considerati naïve al trattamento se non avevano ricevuto alcun precedente trattamento sistemico per la GvHD acuta (ad eccezione di un massimo di 72 ore di terapia corticosteroidea sistemica precedente con metilprednisolone o equivalente, dopo l'esordio della GvHD acuta). In aggiunta a ruxolitinib, i pazienti erano trattati con corticosteroidi sistemici e/o CNI (ciclosporina o tacrolimus) ed erano consentite anche le terapie topiche con corticosteroidi secondo le linee guida istituzionali. Nello studio REACH4, 40 pazienti (88,9%) hanno ricevuto CNI concomitanti. I pazienti potevano anche aver ricevuto terapie di supporto standard per il trapianto di cellule staminali allogeniche, inclusi medicinali antinfettivi e supporto trasfusionale. Ruxolitinib doveva essere interrotto in caso di mancata risposta al trattamento della GvHD acuta al Giorno 28.

La riduzione graduale di ruxolitinib è stata consentita dopo la visita al Giorno 56.

I pazienti di genere maschile e femminile rappresentavano rispettivamente il 62,2% (n=28) ed il 37,8% (n=17) dei pazienti. Complessivamente, 27 pazienti (60,0%) presentavano un tumore maligno sottostante, più frequentemente leucemia (26 pazienti, 57,8%). Tra i 45 pazienti pediatrici arruolati nello studio REACH4, 13 (28,9%) presentavano GvHD acuta naïve al trattamento e 32 (71,1%) presentavano GvHD acuta refrattaria agli steroidi. Al basale il 64,4% dei pazienti presentava GvHD acuta di grado II, il 26,7% di grado III e l'8,9% di grado IV.

Il tasso di risposta globale (ORR) al Giorno 28 (endpoint primario di efficacia) nello studio REACH4 è stato dell'84,4% (IC 90%: 72,8; 92,5) in tutti i pazienti, con CR nel 48,9% dei pazienti e PR nel 35,6% dei pazienti. In termini di stato pre-trattamento, l'ORR al Giorno 28 era del 90,6% nei pazienti refrattari agli steroidi (steroid refractory, SR).

Il tasso di ORR durevole al Giorno 56 (endpoint secondario principale) misurato dalla percentuale di pazienti che hanno raggiunto una CR o una PR al Giorno 28 e hanno mantenuto una CR o una PR al Giorno 56) è stato del 66,7% in tutti i pazienti REACH4 e del 68,8% nei pazienti SR.

Malattia del trapianto contro l'ospite cronica
Nello studio REACH5, 45 pazienti pediatrici con GvHD cronica moderata o severa sono stati trattati con ruxolitinib e corticosteroidi +/- CNIs per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica del trattamento con ruxolitinib. I pazienti sono stati arruolati in 4 gruppi in base all'età (Gruppo 1 [da ≥ 12 anni a < 18 anni, N=22], Gruppo 2 [da ≥ 6 anni a < 12 anni, N=16], Gruppo 3 [da ≥ 2 anni a < 6 anni, N=7] e Gruppo 4 [da ≥ 28 giorni a < 2 anni, N=0]). Le dosi utilizzate sono state 10 mg due volte al giorno per il Gruppo 1, 5 mg due volte al giorno per il Gruppo 2 e 4 mg/m^2 due volte al giorno per il Gruppo 3 ed i pazienti sono stati trattati per 39 cicli/156 settimane o fino alla sospensione. Ruxolitinib è stato somministrato come una compressa da 5 mg o una soluzione orale per pazienti pediatrici di età < 12 anni.

Sono stati arruolati pazienti con stato di malattia refrattario agli steroidi o naïve al trattamento. I pazienti sono stati considerati refrattari agli steroidi secondo i criteri istituzionali o per decisione del medico nel caso in cui i criteri istituzionali non fossero disponibili e potevano aver ricevuto un precedente trattamento sistemico aggiuntivo per la GvHD cronica oltre ai corticosteroidi. I pazienti sono stati considerati naïve al trattamento se non avevano ricevuto alcun precedente trattamento sistemico per la GvHD cronica (ad eccezione di un massimo di 72 ore di terapia corticosteroidea sistemica precedente con metilprednisolone o equivalente, dopo l'esordio della GvHD cronica). In aggiunta a ruxolitinib, i pazienti erano trattati con corticosteroidi sistemici e/o CNI (ciclosporina o tacrolimus) ed erano consentite anche le terapie topiche con corticosteroidi secondo le linee guida istituzionali. Nello studio REACH5, 23 pazienti (51,1%) hanno ricevuto CNI concomitanti. I pazienti potevano anche aver ricevuto terapie di supporto standard per il trapianto di cellule staminali allogeniche, inclusi medicinali antinfettivi e supporto trasfusionale. Ruxolitinib doveva essere interrotto in caso di mancata risposta al trattamento cronico per GvHD al Giorno 169.

La riduzione graduale di ruxolitinib è stata consentita dopo la visita al Giorno 169.

I pazienti di genere maschile e femminile rappresentavano rispettivamente il 64,4% (n=29) e il 35,6% (n=16) dei pazienti, con 30 pazienti (66,7%) con storia medica pre-trapianto di tumori maligni sottostanti, più frequentemente leucemia (27 pazienti, 60%).

Tra i 45 pazienti pediatrici arruolati nello studio REACH5, 17 (37,8%) erano pazienti con GvHD cronica naïve al trattamento e 28 (62,2%) erano pazienti con GvHD cronica SR. La malattia era severa nel 62,2% dei pazienti e moderata nel 37,8% dei pazienti. Trentuno (68,9%) pazienti avevano un coinvolgimento cutaneo, diciotto (40%) avevano un coinvolgimento della bocca e quattordici (31,1%) avevano un coinvolgimento polmonare.

L'ORR al Giorno 169 (endpoint primario di efficacia) è stato del 40% (IC 90%: 27,7; 53,3) in tutti i pazienti pediatrici REACH5 e del 39,3% nei pazienti con SR.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ruxolitinib è un composto di classe 1 secondo BCS (Biopharmaceutical Classification System), con caratteristiche di elevata permeabilità, elevata solubilità e rapida dissoluzione. Negli studi clinici, ruxolitinib è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) raggiunta circa 1 ora dopo l'assunzione. Sulla base di uno studio di "mass balance" nell'uomo, l'assorbimento orale di ruxolitinib, come ruxolitinib o metaboliti formati dopo primo passaggio epatico, è del 95% o superiore. Il valore medio della C_{max} di ruxolitinib e l'esposizione totale (AUC) aumentano proporzionalmente rispetto a un intervallo di dosi singole comprese tra 5 e 200 mg. Non ci sono state variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di ruxolitinib subito dopo somministrazione di un pasto ad elevato contenuto lipidico. Il valore medio della C_{max} è risultato moderatamente diminuito (24%) mentre il valore medio dell'AUC è risultato quasi invariato (aumento del 4%) in caso di somministrazione con un pasto ad elevato contenuto lipidico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario è approssimativamente 75 litri nei pazienti con MF e nei pazienti con PV, 67,5 litri nei pazienti adolescenti e adulti con GvHD acuta e 60,9 litri nei pazienti adolescenti e adulti con GvHD cronica. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 30 litri nei pazienti pediatrici con GvHD acuta o cronica e con una superficie corporea (*body surface area*, BSA) inferiore a 1 m^2. Alle concentrazioni clinicamente rilevanti di ruxolitinib, il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* è circa del 97%, principalmente all'albumina. Uno studio di autoradiografia del corpo interno nei ratti ha mostrato che ruxolitinib non penetra la barriera emato-encefalica.

Biotrasformazione

Ruxolitinib è principalmente metabolizzato dal CYP3A4 (> 50%), con un contributo aggiuntivo dal CYP2C9. Il farmaco non modificato è l'entità predominante nel plasma umano, rappresentando circa il 60% del materiale circolante farmaco-correlato. Nel plasma sono presenti due principali metaboliti attivi che rappresentano il 25% e l'11% dell'AUC del farmaco non modificato. Questi metaboliti hanno un'attività farmacologica JAK-correlata dalla metà a un quinto di quella del farmaco da cui derivano. La somma totale di tutti i metaboliti attivi contribuisce al 18% della farmacodinamica complessiva di ruxolitinib. In base a studi *in vitro*, ruxolitinib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o il CYP3A4 e non è un induttore potente dei CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Dati *in vitro* indicano che ruxolitinib può inibire la P-gp e la BCRP.

Eliminazione

Ruxolitinib viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo. L'emivita media di eliminazione di ruxolitinib è di circa 3 ore. In soggetti adulti sani, a seguito di una dose orale singola di ruxolitinib marcato con [^{14}C], l'eliminazione è stata prevalentemente attraverso il metabolismo, con il 74% della radioattività escreta nelle urine e il 22% attraverso le feci. Il farmaco non modificato è risultato essere meno dell'1% del totale di radioattività escreta.

Linearità/Non linearità

La proporzionalità della dose è stata dimostrata negli studi a dose singola e multipla.

Popolazioni speciali

Effetti dell'età, del genere o dell'etnia
Sulla base degli studi in soggetti sani, non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di ruxolitinib in relazione al genere o all'etnia.

Farmacocinetica di popolazione
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione di pazienti con MF, non è stata evidenziata alcuna relazione tra la clearance orale e l'età o l'etnia del paziente. La clearance orale prevista è stata di 17,7 L/h nelle donne e di 22,1 L/h negli uomini, con una variabilità tra soggetti del 39% nei pazienti con MF. La clearance è stata 12,7 L/h nei pazienti con PV, con una variabilità tra soggetti del 42% e, in base all'analisi farmacocinetica di popolazione di pazienti con PV, non è stata evidenziata alcuna relazione tra la clearance orale e il genere, l'età o l'etnia del paziente. La clearance è stata di 10,4 L/h nei pazienti adolescenti e adulti con GvHD acuta e di 7,8 L/h nei pazienti adolescenti e adulti con GvHD cronica con una variabilità tra soggetti del 49%. Nei pazienti pediatrici con GvHD acuta o cronica e con BSA inferiore a 1 m^2, la clearance è stata tra 6,5 e 7 L/h. Sulla base di una valutazione farmacocinetica sulla popolazione nei pazienti con GvHD, non è stata evidenziata alcuna relazione tra la clearance orale e il genere, l'età o l'etnia. Alla dose di 10 mg due volte al giorno, l'esposizione risultava aumentata nei pazienti con GvHD con una ridotta BSA. Nei soggetti con una superficie corporea di 1 m^2, 1,25 m^2 e 1,5 m^2, l'esposizione media prevista (AUC) è stata rispettivamente il 31%, 22% e 12% più elevata rispetto a quella tipica di un adulto (1,79 m^2).

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di ruxolitinib nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni con MF e PV non sono state stabilite.

Come nei pazienti adulti con GvHD, ruxolitinib è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale nei pazienti pediatrici con GvHD. Il dosaggio di 5 mg due volte al giorno nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni ha raggiunto un'esposizione paragonabile a una dose di 10 mg due volte al giorno negli adolescenti e negli adulti con GvHD acuta e cronica, confermando la strategia basata sulla corrispondenza dell'esposizione prevista dall'assunzione per l'estrapolazione. Nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni affetti da GvHD acuta e cronica, la strategia basata sulla corrispondenza dell'esposizione ha suggerito una dose di 8 mg/m^2 due volte al giorno.

Ruxolitinib non è stato valutato in pazienti pediatrici con GvHD acuta o cronica di età inferiore ai 2 anni, pertanto, per prevedere l'esposizione in questi pazienti, è stato utilizzato un modello che considera gli aspetti legati all'età nei pazienti più giovani, sulla base dei dati provenienti dai pazienti adulti.

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di una popolazione aggregata in pazienti pediatrici con GvHD acuta o cronica, la clearance di ruxolitinib diminuiva con la diminuzione della BSA. Dopo aver corretto l'effetto BSA, altri fattori demografici quali età, peso corporeo e indice di massa corporea non hanno avuto effetti clinicamente significativi sull'esposizione a ruxolitinib.

Compromissione renale
La funzione renale è stata determinata utilizzando sia la modifica della dieta nella malattia renale (MDRD) sia la creatinina urinaria. Dopo una dose singola di ruxolitinib di 25 mg, l'esposizione di ruxolitinib è risultata simile in soggetti con vari gradi di compromissione renale e in quelli con funzione renale normale. Tuttavia, i valori plasmatici di AUC dei metaboliti di ruxolitinib tendevano ad aumentare con il crescere della severità della compromissione renale, e sono aumentati più marcatamente nei soggetti con severa compromissione renale. Non è noto se l'aumento dell'esposizione dei metaboliti sia preoccupante per la sicurezza. Si raccomanda una modifica della dose nei pazienti con compromissione renale severa e malattia renale in fase terminale (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione solo nei giorni di dialisi riduce l'esposizione dei metaboliti, ma anche l'effetto farmacodinamico, specialmente nei giorni tra una dialisi e l'altra.

Compromissione epatica
Dopo una dose singola di 25 mg di ruxolitinib in pazienti con vari gradi di compromissione epatica, l'AUC media di ruxolitinib era aumentata nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa rispettivamente dell'87%, 28% e 65%, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Non è stata evidenziata una chiara relazione tra l'AUC e il grado di compromissione epatica sulla base della classificazione Child-Pugh. L'emivita di eliminazione terminale è risultata prolungata nei pazienti con compromissione epatica rispetto ai controlli sani (da 4,1 a 5,0 ore verso 2,8 ore). Si raccomanda una riduzione della dose di circa il 50% per i pazienti con MF e PV con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con GvHD con compromissione epatica non correlata alla GvHD, la dose iniziale di ruxolitinib deve essere ridotta del 50%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ruxolitinib è stato valutato in studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e tossicità riproduttiva e in uno studio di carcinogenicità. Gli organi bersaglio associati all'azione farmacologica di ruxolitinib negli studi a dose ripetuta includono midollo osseo, sangue periferico e tessuti linfoidi. Infezioni generalmente associate a immunosoppressione sono state osservate nei cani. In uno studio di telemetria nei cani sono state rilevate diminuzioni sfavorevoli della pressione arteriosa con aumenti della frequenza cardiaca, e in uno studio respiratorio nei ratti è stata rilevata una diminuzione sfavorevole del volume d'aria per minuto. Negli studi nel cane e nel ratto, i margini (in base alla C_{max} non legata) al livello non sfavorevole sono stati rispettivamente 15,7 volte e 10,4 volte maggiori della dose massima raccomandata per l'uomo di 25 mg due volte al giorno. Non sono stati rilevati effetti in una valutazione degli effetti neurofarmacologici di ruxolitinib.

Negli studi su ratti giovani, la somministrazione di ruxolitinib ha determinato effetti sulla crescita e sulle misure ossee. La riduzione della crescita ossea è stata osservata a dosi ≥ 5 mg/kg/die quando il trattamento è iniziato al Giorno 7 postnatale (paragonabile al neonato umano) e a dosi ≥ 15 mg/kg/die quando il trattamento è iniziato nei Giorni 14 o 21 postnatali (paragonabile al bambino, 1-3 anni). Fratture e conclusione anticipata del trattamento sono state osservate nei ratti a dosi ≥ 30 mg/kg/die quando il trattamento è stato iniziato al Giorno 7 postnatale. Sulla base dell'AUC non legata, l'esposizione al NOAEL (livello senza osservazione di effetto avverso) nei ratti giovani trattati il Giorno 7 postnatale era 0,3 volte quella dei pazienti adulti trattati con 25 mg due volte al giorno, mentre la ridotta crescita ossea e le fratture si sono verificate a esposizioni che erano rispettivamente 1,5 e 13 volte quelle dei pazienti adulti trattati con 25 mg due volte al giorno. Gli effetti sono stati generalmente più gravi quando la somministrazione è iniziata prima nel periodo postnatale. A parte lo sviluppo osseo, gli effetti di ruxolitinib nei ratti giovani sono stati simili a quelli nei ratti adulti. I ratti giovani sono più sensibili dei ratti adulti alla tossicità di ruxolitinib.

Negli studi sugli animali ruxolitinib ha determinato una diminuzione del peso dei feti e un aumento delle perdite post-impianto. Non è stato evidenziato un effetto teratogeno in ratti e conigli. Tuttavia, rispetto alla dose clinica più alta, i margini di esposizione sono stati bassi e i risultati sono quindi di limitata rilevanza per gli esseri umani. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, sono stati osservati un periodo di gestazione leggermente prolungato, un ridotto numero di siti di impianto, e un ridotto numero di neonati. Nei neonati sono stati osservati pesi corporei iniziali medi più bassi e un breve periodo di ridotto aumento del peso corporeo medio. In ratti in allattamento, ruxolitinib e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte a una concentrazione che era 13 volte superiore alla concentrazione nel plasma materno. Ruxolitinib non si è dimostrato mutageno o clastogenico. Ruxolitinib non è risultato carcinogenico nel modello di topo transgenico Tg.rasH2.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa, microcristallina
Povidone K-30
Sodio amido glicolato
Idrossipropilcellulosa
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVDC-alluminio contenenti o blister divisibili per dose unitaria.

- Confezioni contenenti 14, 20, 56 o 196 compresse o confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse in blister.
- Confezioni contenenti 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 o 196 × 1 compresse o confezioni multiple contenenti 168 × 1 (3 confezioni da 56 × 1) compresse in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni o i tipi di confezione siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
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/1/26/2076/010
EU/1/26/2076/011

Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
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 compresse
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 compresse
EU/1/26/2076/031
EU/1/26/2076/032
EU/1/26/2076/033
EU/1/26/2076/034
EU/1/26/2076/035
EU/1/26/2076/036
EU/1/26/2076/037
EU/1/26/2076/038
EU/1/26/2076/039
EU/1/26/2076/040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse
20 compresse
56 compresse
196 compresse
14 × 1 compresse
20 × 1 compresse
56 × 1 compresse
196 × 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse
Confezione multipla: 168 × 1 (3 confezioni da 56 × 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
56 × 1 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/007 56 compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Zentiva

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse
20 compresse
56 compresse
196 compresse
14 × 1 compresse
20 × 1 compresse
56 × 1 compresse
196 × 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse
Confezione multipla: 168 × 1 (3 confezioni da 56 × 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
56 × 1 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/017 56 compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva logo

3. DATA DI SCADENZA

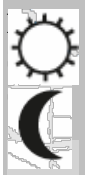
EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse
20 compresse
56 compresse
196 compresse
14 × 1 compresse
20 × 1 compresse
56 × 1 compresse
196 × 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse
Confezione multipla: 168 × 1 (3 confezioni da 56 × 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
56 × 1 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/027 56 compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Zentiva

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse
20 compresse
56 compresse
196 compresse
14 × 1 compresse
20 × 1 compresse
56 × 1 compresse
196 × 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse
Confezione multipla: 168 × 1 (3 confezioni da 56 × 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
56 × 1 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2076/037 56 compresse (confezione multipla)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 compresse (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Zentiva

3. DATA DI SCADENZA

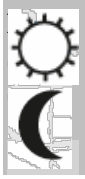
EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.



B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Le informazioni presenti in questo foglio sono per lei o per il bambino ma nel foglio sarà riportato solamente “lei”.

Contenuto di questo foglio

1. Cos’è Ruxolitinib Zentiva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ruxolitinib Zentiva
3. Come prendere Ruxolitinib Zentiva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ruxolitinib Zentiva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos’è Ruxolitinib Zentiva e a cosa serve

Ruxolitinib Zentiva contiene il principio attivo ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva è usato per trattare pazienti adulti con un ingrossamento della milza o con sintomi correlati alla mielofibrosi, una rara forma di tumore del sangue.

Ruxolitinib Zentiva è usato anche per trattare pazienti adulti con policitemia vera che sono resistenti o intolleranti a idrossiurea.

Ruxolitinib Zentiva è usato anche per trattare:
- bambini di età pari o superiore ai 28 giorni e adulti con malattia del trapianto contro l’ospite acuta (GvHD).
- bambini di età pari o superiore ai 6 mesi e adulti con GvHD cronica.

Esistono due forme di GvHD: una forma precoce chiamata GvHD acuta che normalmente si sviluppa subito dopo un trapianto e può coinvolgere la pelle, il fegato e il tratto gastrointestinale, e una forma chiamata GvHD cronica, che si sviluppa in seguito, solitamente settimane o mesi dopo il trapianto. Quasi ogni organo può essere affetto da GvHD cronica.

Come funziona Ruxolitinib Zentiva
Una delle caratteristiche della mielofibrosi è l’ingrossamento della milza. La mielofibrosi è un disturbo del midollo osseo, in cui il midollo è sostituito da tessuto cicatriziale. Il midollo anormale non può più produrre un numero sufficiente di cellule del sangue e di conseguenza la milza si ingrossa significativamente. Bloccando l’azione di certi enzimi (chiamati Janus Associated Kinases), Ruxolitinib Zentiva può ridurre le dimensioni della milza in pazienti con mielofibrosi e alleviare i sintomi come febbre, sudorazione notturna, dolore osseo e perdita di peso nei pazienti con mielofibrosi. Ruxolitinib Zentiva può contribuire a ridurre il rischio di gravi complicazioni del sangue o vascolari.

La policitemia vera è un disturbo del midollo osseo, in cui il midollo produce troppi globuli rossi. Il sangue diventa più denso come conseguenza dell'aumento dei globuli rossi. Ruxolitinib Zentiva può alleviare i sintomi, ridurre le dimensioni della milza e il volume dei globuli rossi prodotti nei pazienti con policitemia vera bloccando selettivamente degli enzimi chiamati Janus Associated Kinases (JAK1 e JAK2), quindi riducendo potenzialmente il rischio di gravi complicazioni del sangue o vascolari.

La malattia del trapianto contro l'ospite è una complicazione che si verifica dopo un trapianto quando delle cellule specifiche (le cellule T) presenti nell'organo trapiantato del donatore (es. il midollo osseo) non riconoscono le cellule/gli organi dell'ospite e le attaccano. Bloccando selettivamente certi enzimi chiamati Janus Associated Kinases (JAK1 e JAK2), Ruxolitinib Zentiva riduce i segni e i sintomi della forma acuta e cronica della malattia del trapianto contro l'ospite portando ad un miglioramento della malattia e alla sopravvivenza delle cellule trapiantate.

Se ha una qualsiasi domanda su come funziona Ruxolitinib Zentiva o sul perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ruxolitinib Zentiva

Segua attentamente tutte le istruzioni del suo medico. Queste istruzioni possono essere differenti dalle informazioni generali contenute in questo foglio.

Non prenda Ruxolitinib Zentiva
- se è allergico a ruxolitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o sta allattando con latte materno (vedere paragrafo 2 "Gravidanza, allattamento e contraccezione").

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ruxolitinib Zentiva se:
- ha infezioni. Può essere necessario trattare l'infezione prima di iniziare il trattamento con Ruxolitinib Zentiva.
- ha mai avuto la tubercolosi o se è stato a stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la tubercolosi. Il medico può eseguire dei test per vedere se ha la tubercolosi o altre infezioni.
- ha mai avuto l'epatite B.
- ha problemi ai reni o ha o ha mai avuto problemi al fegato perché il medico può aver bisogno di prescrivere una dose diversa di Ruxolitinib Zentiva.
- ha mai avuto il cancro, in particolare cancro della pelle.
- ha o ha avuto problemi al cuore.
- ha un'età pari o superiore ai 65 anni. I pazienti di età pari o superiore ai 65 anni possono presentare un rischio aumentato di problemi al cuore, incluso attacco di cuore, e alcuni tipi di cancro.
- è un fumatore o ha fumato in passato.

Si rivolga al medico o al farmacista durante il trattamento con Ruxolitinib Zentiva se:
- manifesta febbre, brividi o altri sintomi di infezioni.
- manifesta tosse cronica con espettorato striato di sangue, febbre, sudorazione notturna e perdita di peso (questi possono essere segni di tubercolosi).
- ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi o se chiunque a lei vicino nota che ha uno qualsiasi di questi sintomi: confusione o difficoltà di concentrazione, perdita di equilibrio o difficoltà a camminare, mancanza di coordinazione, difficoltà a parlare, diminuzione della forza o debolezza da un lato del corpo, visione offuscata e/o perdita della vista. Questi possono essere segni di una grave infezione del cervello e il medico può suggerire ulteriori esami e controlli successivi.
- sviluppa eruzioni cutanee dolorose con vescicole (questi sono segni del fuoco di sant'Antonio).

- presenta cambiamenti della pelle. Questo può richiedere ulteriori osservazioni, poiché sono stati riportati alcuni tipi di cancro della pelle (non melanoma).
- manifesta improvvisa mancanza di respiro o difficoltà a respirare, dolore al petto o dolore nella parte superiore della schiena, gonfiore della gamba o del braccio, dolore o dolorabilità alla gamba, o arrossamento o decolorazione nella gamba o nel braccio in quanto questi possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene.

Bambini e adolescenti
L'uso di questo medicinale non è indicato nei bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni che sono affetti da mielofibrosi o da policitemia vera perché non è stato studiato in questo gruppo d'età.

Per il trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite, ruxolitinib può essere usato nei pazienti di età pari o superiore ai 28 giorni. I pazienti che non possono deglutire le compresse intere dovrebbero usare una differente formulazione farmaceutica appropriata per la propria età. Potrebbero essere disponibili altre medicine che contengono ruxolitinib formulate come soluzione orale.

Altri medicinali e Ruxolitinib Zentiva
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Mentre sta prendendo Ruxolitinib Zentiva non deve mai iniziare a prendere un nuovo medicinale senza aver prima consultato il medico che le ha prescritto Ruxolitinib Zentiva. Questo vale per medicinali con prescrizione medica, medicinali senza prescrizione medica e medicinali erboristici o alternativi.

È particolarmente importante che lei indichi al medico i medicinali contenenti i seguenti principi attivi, perché il medico potrebbe aver bisogno di modificare la dose di Ruxolitinib Zentiva.
- Alcuni medicinali usati per trattare le infezioni:
    - medicinali usati per trattare infezioni fungine (come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, fluconazolo e voriconazolo).
    - antibiotici usati per trattare infezioni batteriche (come claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, o eritromicina).
    - medicinali per trattare infezioni virali, inclusa l'infezione da HIV/AIDS (come amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
    - medicinali per trattare l'epatite C (boceprevir, telaprevir).
- Un medicinale per trattare la depressione (nefazodone).
- Medicinali per trattare la pressione alta del sangue (l'ipertensione) e il senso di costrizione, pesantezza o dolore al petto (l'angina pectoris cronica) (mibefradil o diltiazem).
- Un medicinale per trattare il bruciore di stomaco (cimetidina).
- Un medicinale per trattare la cardiopatia (avasimibe).
- Medicinali usati per bloccare le convulsioni o attacchi convulsivi (fenitoina, carbamazepina o fenobarbital e altri anti-epilettici).
- Medicinali usati per trattare la tubercolosi (TB) (rifabutina o rifampicina).
- Un prodotto erboristico usato per il trattamento della depressione (erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)).

Si rivolga al medico se non è sicuro che quanto riportato sopra sia applicabile a Lei.

Gravidanza, allattamento e contraccezione

Gravidanza
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.
- Non prenda Ruxolitinib Zentiva durante la gravidanza (vedere paragrafo 2 "Non prenda Ruxolitinib Zentiva").

Allattamento
- Non allatti con latte materno mentre sta prendendo Ruxolitinib Zentiva (vedere paragrafo 2 "Non prenda Ruxolitinib Zentiva"). Chieda consiglio al medico.

Contraccezione
- Prendere Ruxolitinib Zentiva non è raccomandato per le donne che potrebbero iniziare una gravidanza e che non stanno usando misure contraccettive. Parli con il medico su come prendere misure contraccettive appropriate per evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Ruxolitinib Zentiva.
- Si rivolga al medico se inizia una gravidanza mentre sta prendendo Ruxolitinib Zentiva.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se si manifestano capogiri dopo l'assunzione di Ruxolitinib Zentiva, non guidi o utilizzi macchinari.

Ruxolitinib Zentiva contiene lattosio e sodio
Ruxolitinib Zentiva contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Ruxolitinib Zentiva

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima di iniziare il trattamento con Ruxolitinib Zentiva e durante il trattamento, il medico eseguirà esami del sangue per determinare la dose migliore, per valutare come lei sta rispondendo al trattamento e se Ruxolitinib Zentiva sta avendo un effetto indesiderato. Il medico può aver bisogno di modificare la dose o interrompere il trattamento. Il medico controllerà attentamente se lei presenta eventuali segni o sintomi di infezione prima di iniziare e durante il trattamento con Ruxolitinib Zentiva.

Mielofibrosi
- Adulti: La dose iniziale raccomandata nella mielofibrosi è da 5 a 20 mg due volte al giorno. La dose massima è 25 mg due volte al giorno.

Policitemia vera
- Adulti: La dose iniziale raccomandata nella policitemia vera è 10 mg due volte al giorno. La dose massima è 25 mg due volte al giorno.

Malattia del trapianto contro l'ospite acuta e cronica
- Bambini di età compresa tra 6 anni e meno di 12 anni: la dose iniziale raccomandata è 5 mg due volte al giorno.
- Bambini di età pari o superiore ai 12 anni e adulti: la dose iniziale raccomandata è 10 mg due volte al giorno.

Possono essere disponibili altri medicinali che contengono ruxolitinib in forma di soluzione orale per bambini di età inferiore ai 6 anni e per pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse intere.

Deve prendere Ruxolitinib Zentiva ogni giorno alla stessa ora, con o senza cibo.

Il medico le dirà sempre esattamente quante compresse di Ruxolitinib Zentiva prendere.

Deve continuare a prendere Ruxolitinib Zentiva per tutto il tempo che le dice il medico.

Se prende più Ruxolitinib Zentiva di quanto deve
Se prende accidentalmente più Ruxolitinib Zentiva di quanto prescritto dal medico, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Ruxolitinib Zentiva
Se ha dimenticato di prendere Ruxolitinib Zentiva, prenda semplicemente la dose successiva quando previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati di Ruxolitinib Zentiva è di entità da lieve a moderata e di solito scompare dopo un periodo di trattamento compreso tra pochi giorni e poche settimane.

Mielofibrosi e policitemia vera

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Si rivolga subito al medico prima di prendere la prossima dose programmata se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- qualsiasi segno di sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, come feci nere o macchiate di sangue, o vomito con sangue
- lividi e/o sanguinamenti inaspettati, stanchezza insolita, respiro corto durante l'esercizio fisico o a riposo, pelle insolitamente pallida, o frequenti infezioni – possibili sintomi di malattia del sangue
- eruzioni cutanee dolorose con vescicole – possibili sintomi del fuoco di sant'Antonio (*herpes zoster*)
- febbre, brividi o altri sintomi di infezioni
- bassi livelli di globuli rossi (*anemia*), bassi livelli di globuli bianchi (*neutropenia*) o bassi livelli di piastrine (*trombocitopenia*)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- qualsiasi segno di sanguinamento nel cervello, come improvvisa alterazione del livello di coscienza, mal di testa persistente, intorpidimento, formicolio, debolezza o paralisi

Altri effetti indesiderati
Altri possibili effetti indesiderati includono quelli elencati di seguito. Se manifesta questi effetti indesiderati, si rivolga al medico o al farmacista.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- alti livelli di colesterolo o grassi nel sangue (*ipertrigliceridemia*)
- risultati anormali degli esami di funzionalità del fegato
- capogiri
- mal di testa
- infezioni del tratto urinario
- aumento di peso
- febbre, tosse, respirazione difficile o dolorosa, sibili, dolore al petto durante la respirazione – possibili sintomi di polmonite
- pressione alta (*ipertensione*), che può anche essere la causa di capogiri e mal di testa
- stipsi
- livello elevato di lipasi nel sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- numero ridotto di tutti i tre tipi di cellule del sangue: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (*pancitopenia*)
- flatulenza frequente

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- tubercolosi
- ricomparsa dell'infezione da epatite B (che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, mal di stomaco sul lato destro, febbre e sensazione di nausea o malessere)

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi,

Si rivolga subito al medico prima di prendere la prossima dose programmata se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:
Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- segni di infezioni con febbre associate a:
    - dolore muscolare, arrossamento della pelle e/o difficoltà a respirare *(infezione da citomegalovirus)*
    - dolore al momento di urinare (infezione del tratto urinario
    - battito cardiaco accelerato, confusione e respiro corto (sepsi, una condizione associata ad una infezione e ad una infiammazione diffusa
- infezioni frequenti, febbre, brividi, mal di gola e ulcere alla bocca
- sanguinamenti spontanei o lividi – possibili sintomi di trombocitopenia, condizione causata da bassi livelli di piastrine

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- mal di testa
- pressione del sangue elevata *(ipertensione)*
- valori anormali nei risultati dei test del sangue, inclusi:
    - alti livelli di lipasi e/o amilasi
    - alti livelli di colesterolo
    - funzionalità del fegato anormale
    - aumento dei livelli di un enzima presente nei muscoli (aumento della creatinfosfochinasi ematica)
    - aumento dei livelli di creatinina, un enzima che può indicare che i suoi reni non stanno funzionando correttamente
    - bassi livelli di tutti e tre i tipi di cellule del sangue: globuli rossi, globuli bianchi, e piastrine (*pancitopenia*)
- nausea

stanchezza, fatica, pelle pallida – possibili sintomi di anemia, una condizione causata da bassi livelli di globuli rossi
Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- febbre, dolore muscolare, dolore o difficoltà a urinare, visione offuscata, tosse, raffreddore o difficoltà a respirare – possibili sintomi di una infezione da virus BK
- aumento di peso
- costipazione (stipsi)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema

nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ruxolitinib Zentiva

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo "Scad./EXP".

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ruxolitinib Zentiva
- Il principio attivo di Ruxolitinib Zentiva è ruxolitinib.
- Ogni compressa di Ruxolitinib Zentiva 5 mg contiene 5 mg di ruxolitinib.
- Ogni compressa di Ruxolitinib Zentiva 10 mg contiene 10 mg di ruxolitinib.
- Ogni compressa di Ruxolitinib Zentiva 15 mg contiene 15 mg di ruxolitinib.
- Ogni compressa di Ruxolitinib Zentiva 20 mg contiene 20 mg di ruxolitinib.

Gli altri componenti sono: lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina; povidone K-30; sodio amido glicolato; idrossipropilcellulosa; silice colloidale anidra; magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Ruxolitinib Zentiva e contenuto della confezione
Ruxolitinib Zentiva 5 mg compresse sono compresse bianche-quasi bianche, rotonde contrassegnate con "5" su un latto e piatte sull'altro, con un diametro di circa 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg compresse sono compresse bianche-quasi bianche, rotonde contrassegnate con "5" su un lato e piatte sull'altro lato, con un diametro di circa 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg compresse sono compresse bianche-quasi bianche, allungate contrassegnate con "15" su un lato e piatte sull'altro lato, con una larghezza di circa 7 mm e una lunghezza di circa 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg compresse sono compresse bianche-quasi bianche, allungate contrassegnate con "20" su un lato e piatte sull'altro lato, con una larghezza di circa 7,4 mm e una lunghezza di circa 16,5 mm.

Le compresse di Ruxolitinib Zentiva sono fornite in blister PVC/PCTFE/PVC-Alluminio o blister divisibili per dose unitaria.

- Confezioni contenenti 14, 20, 56 o 196 compresse o confezioni multiple che comprendono 3 scatole di cartone, ciascuna contenente 56 compresse in blister.
- Confezioni contenenti 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 o 196 × 1 o confezioni multiple contenenti 168 × 1 (3 confezioni da 56 × 1) compresse in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni o i tipi di confezione siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Repubblica Ceca

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti di informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu/.