ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
Ruxolitinib Zentiva 15 mg pilloli
Ruxolitinib Zentiva 20 mg pilloli

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
Kull pillola fiha 5 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 67.87 mg ta' lattosju (bħala monoidrat).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
Kull pillola fiha 10 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 135.74 mg ta' lattosju (bħala monoidrat).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg pilloli
Kull pillola fiha 15 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 203.62 mg ta' lattosju (bħala monoidrat).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg pilloli
Kull pillola fiha 20 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 271.49 mg ta' lattosju (bħala monoidrat).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
Pilloli bojod għal offwajt, tondi, b'"5" imnaqqxa fuq naħa minnhom u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'dijametru ta' madwar 7.5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
Pilloli bojod għal offwajt, tondi, b'"10" imnaqqxa fuq naħa minnhom u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'dijametru ta' madwar 9.3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg pilloli
Pilloli bojod għal offwajt, bżengulin, bi "15" imnaqqxa fuq naħa minnhom u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'wisa' ta' madwar 7 mm u b'tul ta' madwar 15.2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg pilloli
Pilloli bojod għal offwajt, bżengulin, bi "20" imnaqqxa fuq naħa minnhom u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'wisa' ta' madwar 7.4 mm u b'tul ta' madwar 16.5 mm.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mjelofibroży (MF)
Ruxolitinib Zentiva huwa indikat għat-trattament ta' splenomegalija jew sintomi relatati mal-marda f'pazjenti adulti b'mjelofibroży primarja (magħrufa wkoll bħala mjelofibroży idjopatika kronika), mjelofibroży postpoliċitemija vera jew mjelofibroży posttrombożitemija essenzjali.

Poliċitemija vera (PV)
Ruxolitinib Zentiva huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'poliċitemija vera li huma reżistenti jew intolleranti għall-hydroxyurea.

Il-marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD)

GvHD akuta
Ruxolitinib Zentiva huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'età minn 28 jum 'il fuq li għandhom marda akuta tat-trapjant kontra l-ospitant li mhux qed jirrispondu kif jixraq għall-kortikosterojdi jew għal terapiji sistemiċi oħrajn (ara sezzjoni 5.1).

GvHD kronika
Ruxolitinib Zentiva huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'età minn 6 xhur 'il fuq li għandhom marda kronika tat-trapjant kontra l-ospitant li mhux qed jirrispondu kif jixraq għall-kortikosterojdi jew għal terapiji sistemiċi oħrajn (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Ruxolitinib Zentiva għandu jinbeda biss minn tabib bl-esperjenza fl-għoti ta' prodotti mediċinali għal kontra l-kanċer.

Qabel ma titnieda t-terapija b'Ruxolitinib Zentiva, għandu jingħadd l-ammont ta' ċelluli tad-demm sħiħ, li jinkludi l-ammont differenzjat taċ-ċelluli bojod tad-demm.

Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-ammont tad-demm kollu, li jinkludi l-ammont differenzjat taċ-ċelluli bojod tad-demm kull ġimagħejn sa 4 ġimgħat sakemm id-dożi ta' Ruxolitinib Zentiva ma jkunux stabbiliti, u wara skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża inizjali
Mjelofibroży (MF)
Id-doża inizjali rakkomandata ta' Ruxolitinib Zentiva f'MF hija bbażata fuq l-ammont ta' plejtlits (ara Tabella 1):

Tabella 1 Dożi inizjali f'mjelofibroży

Ammont ta' plejtlits	**Doża inizjali**
Iktar minn 200 000/mm^3	20 mg darbtejn kuljum
100 000 sa 200 000/mm^3	15 mg darbtejn kuljum
75 000 sa inqas minn 100 000/mm^3	10 mg darbtejn kuljum
50 000 sa inqas minn 75 000/mm^3	5 mg darbtejn kuljum

Poliċitemija vera (PV)
Id-doża inizjali rrakkomandata ta' Ruxolitinib Zentiva f'PV hija ta' 10 mg darbtejn kuljum.

Il-marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD)
Id-doża inizjali rrakkomandata ta' Ruxolitinib Zentiva fil-każ ta' marda akuta u kronika GvHD hija bbażata fuq l-età (ara Tabelli 2 u 3):

Tabella 2 Dożi inizjali f'każ ta' marda akuta tat-trapjant kontra l-ospitant

Grupp ta' età	**Doża inizjali**
Minn 12-il sena 'l fuq	10 mg darbtejn kuljum
Minn 6 snin sa anqas minn 12-il sena	5 mg darbtejn kuljum
Minn 28 jum sa anqas minn 6 snin	8 mg/m^2 darbtejn kuljum

Tabella 3 Dożi inizjali f'każ ta' marda kronika tat-trapjant kontra l-ospitant

Grupp ta' età	**Doża inizjali**
Minn 12-il sena 'l fuq	10 mg darbtejn kuljum
Minn 6 snin sa anqas minn 12-il sena	5 mg darbtejn kuljum
Minn 6 xhur sa anqas minn 6 snin	8 mg/m^2 darbtejn kuljum

Dawn id-dożi inizjali fil-każ ta' GvHD jistgħu jingħataw għall-pazjenti li jistgħu jibilgħu l-pilloli sħaħ.

Ruxolitinib Zentiva pilloli mhumiex xierqa għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli sħaħ u għal tfal ta' inqas minn 6 snin. Jistgħu jkunu disponibbli formulazzjonijiet oħra taħt ismijiet ta' ditti differenti għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli sħaħ. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-formulazzjoni rispettiva għal istruzzjonijiet dwar kif tinbeda d-doża.

Ruxolitinib Zentiva jista' jiżdied ma' kortikosterojdi u/jew inibituri tal-calcineurin (CNIs).

Tibdil fid-doża
Tista' ssir titrazzjoni tad-dożi skont l-effikaċja u s-sigurtà.

Mjelofibrożi u poliċitemija vera
Jekk l-effikaċja titqies mhux suffiċjenti u l-ammonti tad-demm huma adegwati, id-dożi jistgħu jiżdiedu b'massimu ta' 5 mg darbtejn kuljum, sad-doża massima ta' 25 mg darbtejn kuljum.

Id-doża inizjali m'għandhiex tiġi miżjuda fl-ewwel erba' ġimgħat ta' trattament u wara dan mhux aktar frekwentement minn f'intervalli ta' ġimagħtejn.

It-trattament għandu jitwaqqaf meta l-ammont tal-plejtlits hu anqas minn 50 000/mm^3 jew l-ammonti assoluti ta' newtrofili huma anqas minn 500/mm^3. F'PV, it-trattament għandu jiġi interrott ukoll meta l-emoglobina tkun taħt it-8 g/dl. Wara li l-ammonti tad-demm jaqbżu dawn il-livelli, wieħed jista' jerġa' jibda jagħti mill-ġdid doża ta' 5 mg darbtejn kuljum u jżidha bil-mod il-mod skont monitoraġġ xieraq tal-ammont ta' ċelluli tad-demm sħiħ, li jinkludi tal-ammont differenzjat taċ-ċelluli l-bojod tad-demm.

Wieħed għandu jikkunsidra li jnaqqas id-doża jekk l-ammont tal-plejtlits jinżel waqt it-trattament kif muri fit-Tabella 4, bil-għan li ma jkunx hemm interruzzjoni tad-doża minħabba trombożitopenija.

Tabella 4 Rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għal pazjenti b'MF bi trombożitopenija

	Doża fiż-żmien meta jonqsu l-plejtlits				
	25 mg darbtejn kuljum	20 mg darbtejn kuljum	15 mg darbtejn kuljum	10 mg darbtejn kuljum	5 mg darbtejn kuljum
Ammont ta' plejtlits	**Doża ġdida**				
100 000 sa <125 000/mm^3	20 mg darbtejn kuljum	15 mg darbtejn kuljum	Ebda bidla	Ebda bidla	Ebda bidla

	Doża fiż-żmien meta jonqsu l-plejtlits				
	25 mg darbtejn kuljum	20 mg darbtejn kuljum	15 mg darbtejn kuljum	10 mg darbtejn kuljum	5 mg darbtejn kuljum
Ammont ta' plejtlits	**Doża ġdida**				
75 000 sa <100 000/mm^3	10 mg darbtejn kuljum	10 mg darbtejn kuljum	10 mg darbtejn kuljum	Ebda bidla	Ebda bidla
50 000 sa <75 000/mm^3	5 mg darbtejn kuljum	5 mg darbtejn kuljum	5 mg darbtejn kuljum	5 mg darbtejn kuljum	Ebda bidla
Inqas minn 50 000/mm^3	Waqqaf	Waqqaf	Waqqaf	Waqqaf	Waqqaf

F'PV, għandu jiġi kkunsidrat ukoll li titnaqqas id-doża jekk l-emoglobina tinżel taħt it-12 g/dl u dan it-tnaqqis jiġi rrakkomandat jekk l-istess emoglobina tinżel taħt l-10 g/dl.

Il-marda tat-trapjant kontra l-ospitant
Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża jew twaqqif temporanju tat-trattament f'pazjenti b'GvHD bi trombożitopenija, newtropenija, jew b'żieda fit-total ta' bilirubina wara terapija standard ta' sapport li tinkludi fatturi tat-tkabbir, terapiji antiinfettivi u trasfużjonijiet. Huwa rrakkomandat li jitnaqqas il-livell tad-doża tarġa tarġa (10 mg darbtejn kuljum għal 5 mg darbtejn kuljum jew 5 mg darbtejn kuljum għal 5 mg darba kuljum). F'pazjenti li mhumiex kapaċi jittolleraw Ruxolitinib Zentiva meta mogħti f'doża ta' 5 mg darba kuljum, it-trattament għandu jitwaqqaf. F'Tabella 5 issib id-dożi rrakkomandati ddettaljati li għandhom jingħataw.

Tabella 5 Dożi rrakkomandati matul it-terapija b'ruxolitinib għal pazjenti b'GvHD bi trombożitopenija, newtropenija jew b'żieda fit-total ta' bilirubina

Parametri fil-laboratorju	**Dożi rrakkomandati**
L-għadd tal-plejtlits <20 000/mm^3	Naqqas id-doża ta' Ruxolitinib Zentiva b'livell wieħed. Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun ≥20 000/mm3 fi żmien sebat ijiem, id-doża tista' tiżdied għad-doża fil-livell inizjali, inkella żomm id-doża mnaqqsa.
L-għadd tal-plejtlits <15 000/mm^3	Waqqaf Ruxolitinib Zentiva sakemm l-għadd tal-plejtlis ikun ≥20 000/mm3, u wara kompli b'livell wieħed inqas tad-doża.
L-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) ≥500/mm^3 sa <750/mm^3	Naqqas id-doża ta' Ruxolitinib Zentiva b'livell wieħed. Kompli bid-doża fil-livell inizjali jekk l-ANC ikun >1 000/mm3.
L-għadd assolut ta' newtrofili <500/mm^3	Waqqaf Ruxolitinib Zentiva sakemm l-ANC ikun >500/mm3, u wara kompli b'livell wieħed inqas tad-doża. Jekk l-ANC ikun >1 000/mm3, tista' tkompli bid-doża fil-livell inizjali.
Żieda fit-total ta' bilirubina mhux ikkawżat minn GvHD (GvHD mhux tal-fwied)	>3.0 sa 5.0 × l-ogħla limitu tan-normal (ULN): Kompli bid-doża ta' Ruxolitinib Zentiva b'livell wieħed inqas sa ≤3.0 × ULN.
	>5.0 sa 10.0 × ULN: Waqqaf Ruxolitinib Zentiva għal 14-il jum sakemm it-total ta' bilirubina jkun ≤3.0 × ULN. Jekk it-total ta' bilirubina jkun ≤3.0 × ULN tista' tkompli tagħti d-doża kurrenti. Jekk wara 14-il jum ma jkunx ≤3.0 × ULN, kompli b'livell wieħed inqas tad-doża.
	>10.0 × ULN: Waqqaf Ruxolitinib Zentiva sakemm it-total ta' bilirubina jkun ≤3.0 × ULN, u wara kompli b'livell wieħed inqas tad-doża.
Żieda fit-total ta' bilirubina kkawżat minn GvHD (GvHD tal-fwied)	>3.0 × ULN: Kompli bid-doża ta' Ruxolitinib Zentiva b'livell wieħed inqas sakemm it-total ta' bilirubina jkun ≤3.0 × ULN.

Aġġustament tad-doża b'inibituri konkomitanti qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri doppji ta' CYP2C9/3A4
Meta ruxolitinib jingħata ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri doppji ta' enzimi ta' CYP2C9 u CYP3A4 (eż. fluconazole) d-doża tal-unità ta' ruxolitinib għandha titnaqqas b'madwar 50%, u trid tingħata darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). L-użu flimkien ta' ruxolitinib ma' dożi ta' fluconazole akbar minn 200 mg kuljum għandu jiġi evitat.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi
M'hemmx il-ħtieġa ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat.

F'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi (it-tneħħija tal-kreatinina ta' anqas minn 30 ml/min) id-doża rrakkomandata skont l-ammont tal-plejtlits għall-pazjenti b'MF, PV u GvHD għandha titnaqqas b'madwar 50% li trid tingħata darbtejn kuljum. Wieħed għandu josserva mill-qrib il-pazjenti minħabba s-sigurtà u l-effikaċja matul it-trattament b'ruxolitinib (ara sezzjoni 4.4).

Teżisti informazzjoni limitata biex wieħed jiddetermina liema għandha tkun l-aħjar doża għal pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD) li qegħdin fuq emodijaliżi. Simulazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi bbażati fuq informazzjoni disponibbli f'din il-popolazzjoni tissuġġerixxi li d-doża inizjali għal pazjenti ta' MF b'ESRD li qegħdin fuq emodijaliżi hi doża waħda ta' 15 sa 20 mg jew żewġ dożi ta' 10 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin, li għandhom jingħataw wara d-dijalisi u dakinhar tal-emodijaliżi biss. Doża waħda ta' 15 mg hija rrakkomandata għal pazjenti ta' MF bl-ammont tal-plejtlits ta' bejn 100 000/mm^3 u 200 000/mm^3. Doża waħda ta' 20 mg jew żewġ dożi ta' 10 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin huma rrakkomandati għal pazjenti ta' MF bl-ammont tal-plejtlits ta' >200 000/mm^3. Id-dożi ta' wara (għotja waħda jew żewġ dożi ta' 10 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin) għandhom jingħataw biss fil-ġranet ta' emodijaliżi wara kull sessjoni ta' dijaliżi.

Id-doża inizjali rrakkomandata għall-pazjenti ta' PV b'ESRD li qegħdin fuq emodijaliżi hi doża waħda ta' 10 mg jew żewġ dożi ta' 5 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin, li għandhom jingħataw wara d-dijaliżi u dakinhar tal-emodijaliżi biss. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożi huma bbażati fuq simulazzjonijiet u kwalunkwe tibdil fid-doża f'ESRD għandu jkun segwit b'attenzjoni xierqa għas-sigurtà u l-effikaċja fil-pazjenti individwali. M'hemm l-ebda informazzjoni dwar x'dożi għandhom jingħataw pazjenti li qegħdin fuq dijaliżi peritoneali jew emofiltrazzjoni venovenuża kontinwa (ara sezzjoni 5.2).

M'hemmx *data* dwar pazjenti b'GvHD b'ERSD.

Indeboliment tal-fwied
F'pazjenti b'MF bi kwalunkwe indeboliment tal-fwied id-doża inizjali rrakkomandata skont l-ammont tal-plejtlits għandha titnaqqas b'madwar 50% u trid tingħata darbtejn kuljum. Id-dożi ta' wara għandhom ikunu aġġustati wara li jitqiesu kif jixraq is-sigurtà u l-effikaċja. Id-doża inizjali rrakkomandata hi ta' 5 mg darbtejn kuljum għal pazjenti b'PV. Wieħed jista' jagħmel titrazzjoni tad-doża ta' ruxolitinib sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif, moderat jew gravi mhux relatat ma' GvHD, id-doża inizjali ta' ruxolitinib għandha titnaqqas b'50% (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti b'GvHD b'involviment tal-fwied u b'żieda tat-total ta' bilirubina ta' >3 × ULN, wieħed għandu jiċċekkja l-ammonti tad-demm aktar ta' spiss minħabba tossiċità u huwa rrakkomandat li titnaqqas id-doża b'livell wieħed.

Pazjenti anzjani (≥65 sena)
Mhumiex irrakkomandati aġġustamenti oħra tad-doża għal pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ruxolitinib fit-tfal u l-adolexxenti b'età sa 18-il sena b'MF u PV għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Twaqqif tat-trattament
It-trattament tal-MF jew il-PV jista' jitkompla sakemm l-evalwazzjoni tal-bilanċ ta' bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv. Madanakollu t-trattament għandu jitwaqqaf wara 6 xhur jekk ma kienx hemm tnaqqis fid-daqs tal-milsa jew titjieb tas-sintomi minn mindu nbdiet it-terapija.

Huwa rrakkomandat li, għal pazjenti li wrew xi livell ta' titjib klinikament, it-terapija b'ruxolitinib titwaqqaf jekk jaraw tkabbir tal-milsa tagħhom b'40% mqabbel mad-daqs fil-linja bażi (ekwivalenti bejn wieħed u ieħor għal żieda ta' 25% fil-volum tal-milsa) u li m'għadhomx jaraw titjib tanġibbli fis-sintomi b'rabta mal-marda.

F'GvHD, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis gradwali tad-doża ta' Ruxolitinib Zentiva f'pazjenti li rreaġixxew u wara li waqqfu l-kortikosterojdi. Huwa rrakkomandat tnaqqis ta' 50% tad-doża ta' Ruxolitinib Zentiva kull xahrejn. Jekk jerġgħu jidhru sinjali jew sintomi ta' GvHD matul jew waqt il-perjodu tat-tnaqqis gradwali tad-doża ta' Ruxolitinib Zentiva, għandu jiġi kkunsidrat li jerġa' jiżdied it-trattament.

Metodu ta' kif għandu jingħata
Ruxolitinib Zentiva jittieħed mill-ħalq, mal-ikel jew waħdu.

Jekk doża ma tittieħidx, il-pazjent m'għandux jieħu doża żejda, iżda għandu jieħu d-doża preskritta li jkun imiss bħas-soltu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1. Tqala u treddigħ.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mjelosupressjoni

It-trattament b'ruxolitinib jista' jikkawża reazzjonijiet avversi ematoloġiċi minħabba l-mediċina, inkluż trombożitopenija, u anemija newtropenija. Qabel ma titnieda t-terapija b'Ruxolitinib Zentiva, għandu jingħadd l-ammont tad-demm sħiħ, li jinkludi l-għadd differenzjat taċ-ċelluli bojod tad-demm. It-trattament għandu jitwaqqaf f'dawk il-pazjenti b'MF li għandhom l-ammont tal-pejtlits ta' anqas minn 50 000/mm^3 jew l-ammont assolut ta' newtrofili ta' anqas minn 500/mm^3 (ara sezzjoni 4.2).

Ġie osservat li pazjenti b'MF b'ammonti baxxi ta' plejtlits (<200 000/mm^3) fil-bidu tat-terapija għandhom aktar ċans li jiżviluppaw trombożitopenija matul it-trattament.

Ġeneralemnt it-trombożitopenija hi riversibbli u normalment tkun immaniġġjata billi titnaqqas id-doża jew jitwaqqaf għal ftit ruxolitinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Madanakollu, jista' jkunu meħtieġa trasfużjonijiet tal-plejtlits skont kif indikat klinikament.

Pazjenti li jiżviluppaw anemija jista' jkollhom bżonn trasfużjonijiet tad-demm. Wieħed jista' wkoll jikkunsidra l-bżonn ta' tibdil fid-doża jew interruzzjoni għal pazjenti li jiżviluppaw anemija.

Pazjenti li malli nbeda t-trattament kellhom livell ta' emoglobina taħt l-10.0 g/dl jinsabu f'riskju akbar li jiżviluppaw livell ta'emoglobina taħt it-8.0 g/dl matul it-trattament imqabbla ma' pazjenti b'livell ogħla ta' emoglobina fil-linja bażi (79.3% kontra 30.1%). Hu rrakkomandat monitoraġġ aktar spiss tal-parametri tal-ematoloġija u tas-sinjali u s-sintomi kliniċi tar-reazzjonijiet avversi minħabba l-mediċina b'rabta ma' ruxolitinib f'każ ta' pazjenti bil-livell tal-emoglobina fil-linja bażi taħt l-10.0 g/dl.

In-newtropenija (ammont assolut ta' newtropenija <500) kienet ġeneralment riversibbli u kienet immaniġġjata permezz ta' twaqqif temporanju ta' ruxolitinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Wieħed għandu jieħu ħsieb l-ammonti tad-demm sħiħ kif indikat klinikament u tad-doża aġġustata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet batteriċi, mikrobatteriċi, fungali, virali u opportunistiċi oħrajn serji seħħew f'pazjenti ttrattati b'ruxolitinib. Il-pazjenti għandhom ikunu evalwati għar-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet serji. It-tobba għanduhom josservaw b'attenzjoni pazjenti li qed jingħataw Ruxolitinib Zentiva għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet u jibdew minnufih it-trattament li jixraq. It-trattament b'Ruxolitinib Zentiva m'għandux jinbeda sakemm ma jissolvewx infezzjonijiet attivi serji.

It-tuberkulosi kienet irrappurtata f'pazjenti li rċevew ruxolitinib. Qabel il-bidu tat-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal tuberkulosi attiva u inattiva ("moħbija"), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista' jinkludi storja medika, kuntatt possibbli minn qabel ma' tuberkulosi, u/jew *screening* adattat bħal x-ray tal-pulmun, test għat-tuberculin u/jew analiżi tar-rilaxx ta' interferon-gamma, kif applikabbli. It-tobba huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz tat-test tal-ġilda għal tuberculin, speċjalment f'pazjenti li huma morda ħafna jew immunokompromessi.

Ġew irrapportati żidiet ta' tagħbija virali tal-epatite B (HBV-DNA titre), bi u mingħajr elevazzjonijiet assoċjati f'alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase, f'pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi ta' HBV li jieħdu ruxolitinib. Huwa rakkomandat li jsir eżami għall-HBV qabel il-bidu tat-trattament b'Ruxolitinib Zentiva. Pazjenti b'infezzjoni kronika ta' HBV għandhom jiġu trattati u osservati skont linji gwida kliniċi.

Herpes zoster

It-tobba għandhom jedukaw lill-pazjenti dwar sinjali u sintomi bikrija ta' herpes zoster, u jagħtuhom parir li għandhom ifittxu t-trattament mill-aktar fis possibbli.

Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva

Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML) kienet irrappurtata waqt trattament b'ruxolitinib. It-tobba għandhom joqogħdu attenti b'mod speċjali għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjenti jistgħu ma jinnotawx (eż., sintomi jew sinjali konoxxittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi jew sinjali ġodda jew li qed jaggravaw, u jekk iseħħu sintomi/sinjali bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat riferiment għand newrologu u miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML. Jekk tkun issuspettata PML aktar dożaġġ għandu jiġi sospiż sakemm PML tiġi eskluża.

Elevazzjonijiet/anormalitajiet tal-lipidi

It-trattament b'ruxolitinib ġie assoċjat ma' żieda fil-parametri tal-lipidi li tinkludi l-kolesterol kollu, il-kolesterol tal-lipoproteina b'densità għolja (HDL), il-kolesterol tal-liproproteina b'densità baxxa (LDL), u t-trigliċeridi. Hu rrakkomandat monitoraġġ tal-lipidi u trattament tad-dislipidemija skont il-linji gwida kliniċi.

Episodji kardijaċi avversi maġġuri (MACE)

Fi studju randomizzat kbir ikkontrollat bl-attiv dwar tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) fost pazjenti b'artrite rewmatojde li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur miżjud ta' risku kardjovaskulari wieħed, kienet osservata rata ogħla ta' MACE, iddefinita bħala mewta kardjovaskulari, infart mijokardijaku (MI) mhux fatali u puplesija mhux fatali, b'tofacitinib imqabbel ma' inibituri tal-fattur ta' nekrosi tumurali (TNF).

MACE kienu rrappurtati f'pazjenti mogħtija ruxolitinib. Qabel it-tnedija jew it-tkomplija tat-terapija b'Ruxolitinib Zentiva, iridu jitqiesu l-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali b'mod partikulari għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, pazjenti li bħalissa jew fl-imgħoddi għamlu żmien twil ipejpu, u pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari atereosklerotiku jew fatturi ta' riskju kardjovaskulari oħrajn.

Tromboży

Fi studju randomizzat kbir ikkontrollat bl-attiv dwar tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) fost pazjenti b'artrite rewmatojde li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur miżjud ta' risku kardjovaskulari wieħed, kienet osservata rata ogħla dipendenti fuq il-mediċina ta' episodji tromboemboliċi venuży (VTE) fosthom dehru tromboży venuża fonda (DVT) u emboliżmu pulmunari (PE) b'tofacitinib imqabbel ma' inibituri TNF.

Episodji ta' tromboży venuża fonda (DVT) u emboliżmu pulmonari (PE) kienu rrappurtati f'pazjenti mogħtija ruxolitinib. F'pazjenti b'MF u PV ittrattati b'ruxolitinib fi studji kliniċi, ir-rati ta' episodji tromboemboliċi kienu jixxiebhu fost pazjenti mogħtija ruxolitinib u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Qabel it-tnedija jew it-tkomplija tat-terapija b'Ruxolitinib Zentiva, iridu jitqiesu l-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali, b'mod partikulari għal pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari (ara wkoll sezzjoni 4.4 "Episodji kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE)").

Pazjenti b'sintomi ta' tromboży għandhom ikunu evalwati minnufih u ttrattati kif jixraq.

Malinni primarji sekondarji

Fi studju randomizzat kbir ikkontrollat bl-attiv dwar tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) fost pazjenti b'artrite rewmatojde li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur miżjud ta' risku kardjovaskulari wieħed, kienet osservata rata ogħla ta' malinni, b'mod partikulari ta' kanċer tal-pulmun, limfoma, u kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) b'tofacitinib imqabbel ma' TNF.

Kienu rrappurtati limfoma u malinni oħrajn f'pazjenti mogħtija inibituri ta' JAK, fosthom ruxolitinib.

Kienu rrappurtati kanċers tal-ġilda mhux melanomi (NMSCs), fosthom taċ-ċellula bażali, taċ-ċellula skwamoża, u karċinoma taċ-ċellula Merkel, f'pazjenti ttrattati b'ruxolitinib. Ħafna mill-pazjenti b'MF u PV kellhom storja ta' trattament estiż b'hydroxyurea u b'NMSC ġa eżistenti jew b'leżjonijiet tal-ġilda premalinni. Huwa rrakkomandat li jsir eżami tal-ġilda minn żmien għal żmien f'każ ta' pazjenti li huma f'riskju akbar li jiżviluppaw kanċer tal-ġilda.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi
Id-doża inizjali ta' Ruxolitinib Zentiva għandha titnaqqas f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi. Għal pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li qegħdin fuq emodijaliżi d-doża inizjali għandha tkun skont l-ammonti tal-plejtlits f'każ ta' pazjenti b'MF, filwaqt li d-doża inizjali rrakkomandata hi ta' doża waħda ta' 10 mg għal pazjenti b'PV (ara sezzjoni 4.2). Id-dożi ta' wara (doża waħda ta' 20 mg jew żewġ dożi ta' 10 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin f'pazjenti b'MF; doża waħda ta' 10 mg jew żewġ dożi ta' 5 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin f'pazjenti b'PV) għandhom jingħataw biss fil-ġranet ta' emodijaliżi wara kull sessjoni ta' dijaliżi. Tibdil ieħor tad-doża għandu jsir billi jqis b'attenzjoni s-sigurtà u l-effikaċja. F'pazjenti b'GvHD b'indeboliment tal-kliewi, id-doża inizjali ta' Ruxolitinib Zentiva għandha titnaqqas b'madwar 50% (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied
Id-doża inizjali ta' Ruxolitinib Zentiva għandha titnaqqas b'madwar 50% f'pazjenti b'MF u PV b'indeboliment tal-fwied. Aktar tibdil tad-doża għandu jseħħ skont is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali. F'pazjenti b'GvHD b'indeboliment tal-fwied mhux relatat ma' GvHD, id-doża inizjali ta' Ruxolitinib Zentiva għandha titnaqqas b'madwar 50% (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti li nstabu b'indeboliment tal-fwied huma u jirċievu ruxolitinib għandu jitkejlilhom l-ammont ta' ċelloli tad-demm sħiħ, li jinkludi l-ammont differenzjat taċ-ċelloli l-bojod, ikun hemm monitoraġġ mill-inqas kull ġimgħa jew ġimagħtejn matul l-ewwel 6 ġimgħat wara t-tnedija tat-terapija b'ruxolitinib u wara kif indikat klinikament malli l-funzjoni tal-fwied u l-ammonti tad-demm tagħhom ikunu stabbli.

Interazzjonijiet

Jekk Ruxolitinib Zentiva għandu jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri doppji ta' enzimi ta' CYP3A4 u CYP2C9 (eż. fluconazole), id-doża tal-unità ta' Ruxolitinib Zentiva għandha titnaqqas b'madwar 50%, u tingħata darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Waqt li dak li jkun ikun fuq inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri doppji ta' enzimi ta' CYP2C9 u CYP3A4 huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ aktar spiss (eż. darbtejn fil-ġimgħa) tal-parametri ematoloġiċi u tas-sinjali u s-sintomi kliniċi minħabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina b'rabta ma' ruxolitinib.

L-użu flimkien ta' terapiji ċitoreduttivi ma' ruxolitinib ġie assoċjat ma ċitopeniji maniġġabbli (ara sezzjoni 4.2 għal modifikazzjoni tad-doża waqt iċ-ċitopeniji).

Effetti wara li titwaqqaf il-mediċina

Wara interruzzjoni jew twaqqif ta' Ruxolitinib Zentiva, is-sintomi ta' MF jistgħu jerġgħu jiġu wara li tgħaddi madwar ġimgħa. Kien hemm każijiet ta' pazjenti li waqfu jieħdu ruxolitinib u li kellhom episodji avversi gravi, b'mod partikulari meta kien hemm mard akut interkurrenti. Ma ġiex stabbilit jekk it-twaqqif għal għarrieda ta' ruxolitinib wassalx għal dawn l-episodji. Sakemm mhux meħtieġ li jitwaqqaf f'daqqa, wieħed għandu jqis li jnaqqas bil-mod id-doża ta' Ruxolitinib Zentiva, avolja mhuwiex ippruvat kemm dan it-tnaqqis huwa utli.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Ruxolitinib Zentiva fih il-lattosju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattosju, nuqqas totali ta' lattosju jew malassorbiment tal-glukosju-galattosju m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ruxolitinib jiġi eleminat permezz tal-metaboliżmu katalizzat b'CYP3A4 u CYP2C9. Għalhekk, prodotti mediċinali li jinibixxu dawn l-enzimi jistgħu jwasslu għal żieda fl-espożizzjoni ta' ruxolitinib.

Interazzjonijiet minħabba tnaqqis tad-doża ta' ruxolitinib

Inibituri ta' CYP3A4
Inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħalma huma, imma mhux biss, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole)

F’pazjenti f’saħħithom l-għoti flimkien ta’ ruxolitinib (doża singola ta’ 10 mg) ma’ inibitur qawwi ta’ CYP3A4, ketoconazole, wassal biex is-C_{max} u l-AUC ta’ ruxolitinib kienu ħarira ogħla bi 33% u 91%, rispettivament, milli kienu b’ruxolitinib waħdu. Il-*half-life* kien imtawwal minn 3.7 għal 6.0 sigħat bl-għoti flimkien ma’ ketoconazole.

Meta tagħti ruxolitinib ma’ inibituri qawwija ta’ CYP3A4 d-doża tal-unità ta’ ruxolitinib għandha titnaqqas b’madwar 50%, u trid tingħata darbtejn kuljum.

Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenti (eż. darbtejn fil-ġimgħa) għal ċitopeniji u ssir titrazzjoni tad-doża minħabba sigurtà u effikaċja (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri doppji ta’ CYP2C9 u ta’ CYP3A4
F’suġġetti f’saħħithom l-għoti flimkien ta’ ruxolitinib (doża waħda ta’ 10 mg) mal-inibitur doppju ta’ CYP2C9 u CYP3A4, fluconazole, wassal biex is-C_{max} u l-AUC ta’ ruxolitinib ikunu ogħla b’47% u 232%, rispettivament, milli b’ruxolitinib waħdu.

50% tat-tnaqqis tad-doża għandu jikkunsidra tnaqqis tad-doża meta jintużaw prodotti mediċinali li huma inibituri doppji ta’ enzimi ta’ CYP2C9 u CYP3A4 (eż. fluconazole). Evita l-użu flimkien ta’ ruxolitinib ma’ dożi ta’ fluconazole akbar minn 200 mg kuljum.

Indutturi tal-enzimi

Idnutturi ta’ CYP3A4 (bħalma huma, imma mhux biss, avasimibe, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), St. John’s wort (Hypericum perforatum))
Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u d-doża għandha tiżdied abbażi tas-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 4.2).

F’pazjenti f’saħħithom mogħtija ruxolitinib (doża singola ta’ 50 mg) wara l-induttur potenti ta’ CYP3A4 rifampicin (doża ta’ 600 mg kuljum għal 10 ijiem), l-AUC ta’ ruxolitinib kienu 70% anqas, rispettivament, milli wara li ngħata ruxolitinib waħdu. L-espożizzjoni tal-metabolit attiv ruxolitinib ma nbidlitx. Kollox ma’ kollox, l-attività farmakodinamika ta’ ruxolitinib kienet tixxiebah, u dan jissuġġerixxi li l-induzzjoni ta’ CYP3A4 wasslet għal effett minimu fuq il-farmakodinamiċi. Madanakollu, dan jista’ jkollu relazzjoni mad-doża għolja ta’ ruxolitinib li wasslet għal effetti farmakodinamiċi qrib ta’ E_{max}. Hu possibbli li fil-pazjent individwali, hu meħtieġ żieda tad-doża ta’ ruxolitinib meta jibeda t-trattament b’induttur qawwi tal-enzimi.

Interazzjonijiet oħrajn li jridu jitqiesu u li jafettwaw ruxolitinib

Inibituri ħfief jew moderati ta’ CYP3A4 (bħalma huma, imma mhux biss, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)
F’pazjenti f’saħħithom l-għoti flimkien ta’ ruxolitinib (doża singola ta’10 mg) ma’ 500 mg erythromycin darbtejn kuljum għal erbat ijiem wassal biex is-C_{max} u l-AUC ta’ ruxolitinib kienu ħarira ogħla bi 8% u 27%, rispettivament, milli kienu b’ruxolitinib waħdu.

Mhux irrakkomandat aġġustament tad-doża meta ruxolitinib jingħata flimkien ma’ inibituri ħfief jew moderati ta’ CYP3A4 (eż. erythromycin). Madanakollu, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati minħabba ċitopeniji malli tinbeda t-terapija b’inibitur moderat ta’ CYP3A4.

L-effetti ta’ ruxolitinib fuq prodotti mediċinali oħrajn

Sustanzi ttrasportati bil-glikoproteina-P jew trasportaturi oħrajn
Ruxolitinib jista’ jinibixxi l-glikoproteina-P u l-proteina li tirreżisti l-kanċer tas-sider (BCRP) fl-imsaren. Dan jista’ jwassal għal żieda fl-espożizzjoni sistemika tas-substrati ta’ dawn it-trasportaturi, bħalma huma dabigatran etexilate, ċiklosporina, rosuvastatin u probabbilment digoxin. Huwa ssuġġerit li jkun hemm monitoraġġ tal-mediċina terapewtika (TDM) jew monitoraġġ kliniku tas-sustanza affettwata.

Huwa possibbli li l-inibizzjoni potenzjali ta' P-gp u BCRP fl-imsaren tista' titnaqqas jekk jitħalla ħafna żmien bejn amministrazzjoni u oħra tal-mediċina jekk jista' jkun.

Studju fuq individwi f'saħħithom indika li ruxolitinib ma inibixxiex il-metaboliżmu tas-sottostrat orali ta' CYP3A4 midazolam. Għalhekk, mhux mistennija żieda fl-esponiment għas-sottostrati ta' CYP3A4 meta dawn jiġu kkombinati ma' ruxolitinib. Studju ieħor f'individwi f'saħħithom indika li ruxolitinib ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' kontraċettiv orali li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel. Għalhekk, mhuwiex antiċipat li l-effikaċja kontraċettiva ta' din it-taħlita se tkun kompromessa mill-għoti fl-istess waqt ta' ruxolitinib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' ruxolitinib f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew li ruxolitinib hu tossiku għall-embrijun u tossiku għall-fetu. Ma kienx hemm teratoġeniċità f'firien u fniek. Madanakollu, il-marġini tal-espożizzjoni mqabbla mal-ogħla doża klinika kienu baxxi u r-riżultati għaldaqstant għandhom relevanza limitata għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Bħala miżura ta' prekawzjoni, l-użu ta' ruxolitinib waqt it-tqala hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva huma u jieħdu trattament b'Ruxolitinib Zentiva. F'każ li jkun hemm tqala waqt it-trattament b'Ruxolitinib Zentiva, għandha ssir evalwazzjoni tar-riskju u l-benefiċċju fuq bażi individwali u jingħataw pariri xierqa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Treddigħ

Ruxolitinib Zentiva m'għandux jintuża waqt it-treddigħ (ara sezzjoni 4.3) u għaldaqstant wieħed għandu jieqaf iredda' meta jinbeda t-trattament. Mhux magħruf jekk ruxolitinib u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tfal imreddgħa mhux eskluż. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli minn fost l-annimali wriet l-eliminazzjoni ta' ruxolitinib u tal-metaboliti tiegħu mill-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

M'hemmx *data* minn fost il-bnedmin dwar l-effett ta' ruxolitinib fuq il-fertilità. Fi studju fuq l-annimali, ma deher l-ebda effett fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Ruxolitinib m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett ta' tħeddil. Madanakollu, pazjenti li jħossuhom storduti wara li jieħdu Ruxolitinib Zentiva m'għandhomx isuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Mjelofibroży
L-aktar reazzjonijiet avversi minħabba l-mediċina rrappurtati ta' spiss kienu t-trombożitopenija u l-anemija.

Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi tal-mediċina (kull grad ta' Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Episodji Avversi [CTCAE]) kienu jinkludu l-anemija (83.8%), it-trombożitopenija (80.5%) u n-newtropenija (20.8%).

L-anemija, it-trombożitopenija u n-newtropenija huma effetti marbuta mad-doża.

L-aktar tliet reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti għall-mediċina kienu t-tbenġil (33.3%), tipi oħrajn ta' fsada (inkluż epistassi, emorraġija wara proċedura u ematurija) (24.3%) u l-isturdament (21.9%).

L-aktar tliet anormalitajiet mhux ematoloġiċi frekwenti fil-laboratorju identifikati bħala reazzjonijiet avversi kienu żieda fl-alanine aminotransferase (40.7%), żieda fl-aspartate aminotransferase (31.5%) u ipertrigliċeridemija (25.2%). Fil-fażi 3 tal-istudji kliniċi f'MF, ma ġiet osservata ebda ipertrigliċeridemija fil-grad 3 jew 4 ta' CTCAE jew żieda fl-aspartate aminotransferase, jew żieda fl-alanine aminotransferase fil-grad 4 ta' CTCAE jew iperkolesterolemija.

Kien osservat twaqqif tat-terapija minħabba avvenimenti avversi, irrispettivament mill-kawżalità, fi 30.0% tal-pazjenti.

Poliċitemija vera
L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati b'mod frekwenti kienu anemija u żieda fl-alanine aminotransferase.

Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi (kwalunkwe grad ta' CTCAE) kienu jinkludu l-anemija (61.8%), t-trombożitopenija (25.0%) u newtropenija (5.3%). Kienu rrapportati anemija u trombożitopenija fil-gradi 3 jew 4 ta' CTCAE fi 2.9% u 2.6% tal-pazjenti, rispettivament.

L-aktar tliet reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti għall-mediċina kienu ż-żieda fil-piż (20.3%), l-isturdament (19.4%) u l-uġigħ ta' ras (17.9%).

L-aktar tliet anormalitajiet mhux ematoloġiċi frekwenti fil-laboratorju (kwalunkwe grad ta' CTCAE) identifikati bħala reazzjonijiet avversi kienu żieda fl-alanine aminotransferase (45.3%), żieda fl-aspartate aminotransferase (42.6%), u iperkolesterolemija (34.7%). Ma ġiet osservata ebda żieda fl-alanine aminotransferase fil-grad 4 ta' CTCAE jew iperkolesterolemija, u kien hemm żieda waħda fl-aspartate aminotransferase fil-grad 4 ta' CTCAE.

Kien osservat twaqqif tat-terapija minħabba avvenimenti avversi, irrispettivament mill-kawżalità, f'19.4% tal-pazjenti.

GvHD akuta
L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati b'mod frekwenti f'REACH2 (pazjenti adulti u adolexxenti) kienu trombożitopenija, anemija, newtropenija, żieda fl-alanina aminotransferasi u żieda fl-aspartat aminotransferasi. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati b'mod frekwenti fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (adolexxenti minn REACH2 u pazjenti pedjatriċi minn REACH4) kienu anemija, newtropenija, żieda fl-alanina aminotransferasi, iperkolesterolemija u trombożitopenija.

L-anormalitajiet ematoloġiċi identifikati fil-laboratorju bħala reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'REACH2 (pazjenti adulti u adolexxenti) u fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (REACH2 u REACH4) kienu jinkludu trombiċotopenija (85.2% u 55.1%), anemija (75.0% u 70.8%) u newtropenija (65.1% u 70%), rispettivament. Anemija fi grad 3 kienet irrappurtata f'47.7% tal-pazjenti f'REACH2 u 45.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi . Kienet irrappurtata trombożitopenija fi grad 3 u 4 f'31.3% u 47.7% tal-pazjenti f'REACH2 u f'14.6% u 22.4% tal-pazjenti fil-grupp pedjatriku, rispettivament. Kienu rrappurtati newtropenija fi grad 3 u 4 fi 17.9% u f'20.6% tal-pazjenti f'REACH2 u fi 32.0% u fi 22.0% f'pazjenti fil-grupp pedjatriku, rispettivament.

L-aktar reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti tal-mediċina f'REACH2 (pazjenti adulti u adolexxenti) u fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (REACH2 u REACH4) kienu ċitomegalovirus (CMV),

infezzjoni (32.3% u 31.4%), sepsis (25.4% u 9.8%), infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju (17.9% u 9.8%), pressjoni għolja (13.4% u 17.6%) u dardir (16.4% u 3.9%), rispettivament.

L-aktar anormalitajiet mhux ematoloġiċi identifikati b'mod frekwenti fil-laboratorju bħala reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'REACH2 (pazjenti adulti u adolexxenti) u fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (REACH2 u REACH4) kienu żieda fl-alanine aminotrasferase (54.9% u 63.3%), żieda fl-aspartate aminotransferase (52.3% u 50.0%) u iperkolesterolemija (49.2% u 61.2%), rispettivament. Il-biċċa l-kbira kienu ta' grad 1 u 2, madanakollu kienet irrappurtata żieda fl-alanina aminotransferasi ta' grad 3 fi 17.6% tal-pazjenti f'REACH2 u f'27.3% f'pazjenti fil-grupp pedjatriku.

Kien osservat twaqqif tal-mediċina f'29.4% tal-pazjenti f'REACH2 u f'21.6% tal-pazjenti fil-grupp pedjatriku minħabba episodji avversi, kienet x'kienet il-każwalità.

GvHD kronika
L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina frekwenti rrappurtati f'REACH3 (pazjenti adulti u adolexxenti) kienu anemija, iperkolesterolemija u żieda fl-aspartate aminotransferase. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina frekwenti rrappurtati fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (adolexxenti minn REACH3 u pazjenti pedjatriċi minn REACH5) kienu newtropenija, iperkolesterolemija u żieda fl-alanina aminotransferasi.

L-anormalitajiet ematoloġiċi identifikati fil-laboratorju bħala reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'REACH3 (pazjenti adulti u adolexxenti) fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (REACH3 u REACH5) kienu jinkludu anemija (68.6% u 49.1%), newtropenija (36.2% u 59.3%), u trombożitopenija (34.4% u 35.2%), rispettivament. Anemija fi grad 3 kienet irrappurtata f'14.8% tal-pazjenti f'REACH3 u fi 17.0% tal-pazjenti fil-grupp pedjatriku. Kienet irrappurtata newtropenija fi grad 3 u 4 f'9.5% u 6.7% tal-pazjenti f'REACH3 u fi 17.3% u fi 11.1% tal-pazjenti fil-grupp pedjatriku, rispettivament. Kienu rrappurtati trombożitopenija fi grad 3 u 4 f'5.9% u f'10.7% tal-pazjenti adulti u adolexxenti f'REACH3 u f'7.7% u fi 11.1% tal-pazjenti fil-grupp pedjatriku, rispettivament.

L-aktar reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti tal-mediċina f'REACH3 (pazjenti adulti u adolexxenti) u fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (REACH3 u REACH5) kienu pressjoni għolja (15.0% u 14.5%) u wġigħ ta' ras (10.2% u 18.2%), rispettivament.

L-aktar anormalitajiet mhux ematoloġiċi frekwenti identifikati fil-laboratorju bħala reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'REACH3 (pazjenti adulti u adolexxenti) u fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi (REACH3 u REACH5) kienu iperkolesterolemija (52.3% u 54.9%), żieda fl-aspartate aminotrasferase (52.2% u 45.5%) u żieda fl-alanine aminotransferase (43.1% u 50.9%). Il-biċċa l-kbira kienu ta' grad 1 u 2, madanakollu l-anormalitajiet fil-laboratorju rrappurtati fi grad 3 fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi kienu jinkludu żieda fl-alanina aminotransferasi (14.9%) u żieda fl-aspartat aminotransferasi (11.5%).

Kien osservat twaqqif tal-mediċina fi 18.1% tal-pazjenti minħabba episodji avversi, kienet x'kienet il-każwalità f'REACH3 u f'14.5% tal-pazjenti fil-grupp pedjatriku.

Lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' ruxolitinib f'pazjenti b'MF kienet evalwata permezz tad-*data* miġbura fuq perjodu twil ta' follow-up minn żewġ studji f'fażi 3 (COMFORT-I u COMFORT-II) li kienu jinkludu *data* minn pazjenti li għall-ewwel ingħażlu għal għarrieda biex jingħataw ruxolitinib (n=301) u pazjenti li ngħataw ruxolitinib wara li għaddew mit-trattamenti ta' kontroll (n=156). L-espożizzjoni medjana li fuqha jissejsu l-kategoriji ta' frekwenza tar-reazzjoni avversa tal-mediċina għal pazjenti b'MF kienet 30.5 xhur (medda minn 0.3 għal 68.1 xhur).

Is-sigurtà ta' ruxolitinib f'pazjenti b'PV kienet evalwata permezz tad-*data* miġbura fuq perjodu twil ta' follow-up minn żewġ studji f'fażi 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) li kienu jinkludu *data* minn pazjenti li għall-ewwel ingħażlu għal għarrieda biex jingħataw ruxolitinib (n=184) u pazjenti li ngħataw ruxolitinib wara li għaddew mit-trattamenti ta' kontroll (n=156). L-espożizzjoni medjana li

fuqha jissejsu l-kategoriji ta' frekwenza tar-reazzjoni avversa tal-mediċina għal pazjenti b'PV kienet 41.7 xhur (medda minn 0.03 għal 59.7 xhur).

Is-sigurtà ta' ruxolitinib f'pazjenti b'GvHD akuta kienet evalwata waqt fażi 3 tal-istudju REACH2 u waqt fażi 2 tal-istudju REACH4. REACH2 kien jinkludi *data* minn 201 pazjent ta' ≥12-il sena għall-ewwel magħżula għal għarrieda biex jingħataw ruxolitinib (n=152) u pazjenti mogħtija ruxolitinib wara li għaddew mill-grupp mogħti l-aqwa terapija disponibbli (BAT) (n=49). L-espożizzjoni medja li fuqha ssejsu l-kategoriji tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienet ta' 8.9 ġimgħat (minn 0.3 sa 66.1 ġimgħat). Fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi ≥sentejn (6 pazjenti f'REACH2 u 45 pazjent f'REACH4), l-espożizzjoni medjana kienet ta' 16.7 ġimgħat (minn 1.1 sa 48.9 ġimgħat).

Is-sigurtà ta' ruxolitinib f'pazjenti b'GvHD kronika kienet evalwata waqt fażi 3 tal-istudju REACH3 u waqt fażi 2 tal-istudju REACH5. REACH3 kien jinkludi *data* minn 226 pazjent ta' ≥12-il sena għall-ewwel magħżula għal għarrieda biex jingħataw ruxolitinib (n=165) u pazjenti mogħtija ruxolitinib wara li għaddew minn BAT (n=61). L-espożizzjoni medja li fuqha ssejsu l-kategoriji tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienet ta' 41.4 ġimgħat (minn 0.7 sa 127.3 ġimgħat). Fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi ta' ≥sentejn (10 pazjenti f'REACH3 u 45 pazjent f'REACH5), l-espożizzjoni medjana kienet ta' 57.1 ġimgħat (minn 2.1 sa 155.4 ġimgħat).

Fil-programm ta' studju kliniku l-gravità tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu evalwati skont il-CTCAE, li jiddefinixxu grad 1=ħafif, grad 2=moderat, grad 3=gravi, grad 4=theddida għall-ħajja jew diżabbiltà, grad 5=mewt.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina minn studji kliniċi f'MF u PV (Tabella 6) u f'GvHD akuta u kronika (Tabella 7) huma elenkati skont is-sistema ta' klassifika tal-organi. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-effetti mhux mixtieqa tal-mediċina qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-mediċina tissejjes fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tingħata stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 6 Il-kategorija tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrapportati fil-fażi 3 tal-istudji f'MF u PV

Reazzjoni avversa għall-mediċina	**Il-kategorija tal-frekwenza għall-pazjenti b'MF**	**Il-kategorija tal-frekwenza għall-pazjenti b'PV**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju[d]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Herpes zoster[d]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Pnewmonja	Komuni ħafna	Komuni
Sepsi	Komuni	Mhux komuni
Tuberkulosi	Mhux komuni	Mhux magħrufa[e]
Riattivazzjoni tal-HBV	Mhux magħrufa[e]	Mhux komuni
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika[a,d]		
Anemija[a]		
CTCAE[c] grad 4 (<6.5 g/dl)	Komuni ħafna	Mhux komuni
CTCAE[c] grad 3 (<8.0–6.5 g/dl)	Komuni ħafna	Komuni
Kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni ħafna

Reazzjoni avversa għall-mediċina	**Il-kategorija tal-frekwenza għall-pazjenti b'MF**	**Il-kategorija tal-frekwenza għall-pazjenti b'PV**
Trombożitopenija[a]		
CTCAE[c] grad 4 (<25 000/mm^3)	Komuni	Mhux komuni
CTCAE[c] grad 3 (50 000–25 000/mm^3)	Komuni ħafna	Komuni
Kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Newtropenija[a]		
CTCAE[c] grad 4 (<500/mm^3)	Komuni	Mhux komuni
CTCAE[c] grad 3 (<1 000–500/mm^3)	Komuni	Mhux komuni
Kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni
Panċitopenija[a,b]	Komuni	Komuni
Fsada (kull fsada inkluż intrakranjali, u fsada gastrointestinali, tbenġil u fsada oħra)	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Tbenġil	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Fsada gastrointestinali	Komuni ħafna	Komuni
Fsada intrakranjali	Komuni	Mhux komuni
Fsada oħra (inkluż epistassi, emorrarġija wara operazzjonijiet u ematurja)	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Iperkolesterolemija[a] kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ipertrigliċeridemija[a] kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Żieda fil-piż	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Disturbi fis-sistema nervuża		
Sturdament	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Uġigħ ta' ras	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Disturbi gastro-intestinali		
Lipasi għoli, kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Stitikezza	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Gass	Komuni	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Żieda fl-alanine aminotransferase[a]		
CTCAE[c] grad 3 (>5 ×–20 × ULN)	Komuni	Komuni
Kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Żieda fl-aspartate aminotransferase[a]		
Kwalunkwe grad ta' CTCAE[c]	Komuni ħafna	Komuni ħafna

Reazzjoni avversa għall-mediċina	Il-kategorija tal-frekwenza għall-pazjenti b'MF	Il-kategorija tal-frekwenza għall-pazjenti b'PV
Disturbi vaskulari		
Pressjoni għolja	Komuni ħafna	Komuni ħafna

[a] Il-frekwenza tissejjes fuq anormalitajiet tal-laboratorju ġodda jew li marru għall-agħar mqabblin mal-linja bażi.

[b] Panċitopenija hija definita bħala livell ta' emoglobina <100 g/L, għadd ta' plejtlits $<100 \times 10^9$/L, u għadd ta' newtrofili $<1.5 \times 10^9$/L (jew għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm tal-grad 2 jekk l-għadd ta' newtrofili huwa nieqes), simultanjament fl-istess valutazzjoni tal-laboratorju

[c] Il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE) verżjoni 3.0; grad 1 = ħafif, grad 2 = moderat, grad 3 = gravi, grad 4 = theddida għall-ħajja

[d] Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma diskussi fit-test.

[e] Reazzjoni avversa li ġiet wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq

Malli jitwaqqaf it-trattament, il-pazjenti b'MF jistgħu jesperjenzaw mill-ġdid sintomi ta' MF bħalma huma għeja, uġigħ fl-għadam, deni, ħakk, għaraq billejl, splenomegalija sintomatika u telf tal-piż. Fi studji kliniċi fuq pazjenti b'MF, l-iskor sintomatiku totali għal sintomi ta' MF reġgħu lura bil-mod il-mod għall-valuri fil-linja bażi sa 7 ijiem wara t-twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 7 Kategorija tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrappurtati fi studji kliniċi f'GvHD

	GvHD akuta (REACH2)	GvHD akuta (Grupp pedjatriku)	GvHD kronika (REACH3)	GvHD kronika (Grupp pedjatriku)
Reazzjoni avversa għall-mediċina	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet				
Infezzjonijiet CMV	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
CTCAE[3] grad ≥3	Komuni ħafna	Komuni	Komuni	Mhux applikabbli[5]
Sepsis	Komuni ħafna	Komuni	-[6]	-[6]
CTCAE grad ≥3[4]	Komuni ħafna	Komuni	-[6]	-[6]
Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju	Komuni ħafna	Komuni	Komuni	Komuni
CTCAE grad ≥3	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
Infezzjonijiet bil-virus BK	-[6]	-[6]	Komuni	Komuni
CTCAE grad ≥3	-[6]	-[6]	Mhux komuni	Mhux applikabbli[5]
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika				
Trombocitopenija[1]	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
CTCAE grad 4	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Anemija[1]	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Newtropenija[1]	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni	Komuni ħafna
CTCAE grad 4	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni	Komuni ħafna
Panċitopenija[1,2]	Komuni ħafna	Komuni ħafna	-[6]	-[6]

	GvHD akuta (REACH2)	GvHD akuta (Grupp pedjatriku)	GvHD kronika (REACH3)	GvHD kronika (Grupp pedjatriku)
Reazzjoni avversa għall-mediċina	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Iperkolesterolemija[1]	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	Komuni	Mhux applikabbli[5]	Komuni	Komuni
CTCAE grad 4	Komuni	Mhux applikabbli[5]	Mhux komuni	Komuni
Żieda fil-piż	-[6]	-[6]	Komuni	Komuni
CTCAE grad ≥3	-[6]	-[6]	Mhux applikabbli[5]	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża				
Uġigħ ta' ras	Komuni	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad ≥3	Mhux komuni	Mhux applikabbli[5]	Komuni	Komuni
Disturbi vaskulari				
Pressjoni għolja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad ≥3	Komuni	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
Disturbi gastrointestinali				
Żieda fil-lipasi[1]	-[6]	-[6]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	-[6]	-[6]	Komuni	Komuni
CTCAE grad 4	-[6]	-[6]	Mhux komuni	Komuni
Żieda fl-amylase[1]	-[6]	-[6]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	-[6]	-[6]	Komuni	Komuni
CTCAE grad 4	-[6]	-[6]	Komuni	Mhux applikabbli[5]
Dardir	Komuni ħafna	Komuni	-[6]	-[6]
CTCAE grad ≥3	Mhux komuni	Mhux applikabbli[5]	-[6]	-[6]
Stitikezza	-[6]	-[6]	Komuni	Komuni
CTCAE grad ≥3	-[6]	-[6]	Mhux applikabbli[5]	Mhux applikabbli[5]
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fl-alanine aminotransferase[1]	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni	Komuni ħafna
CTCAE grad 4	Komuni	Mhux applikabbli[5]	Mhux komuni	Komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase[1]	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
CTCAE grad 4	Mhux applikabbli[5]	Mhux applikabbli[5]	Mhux komuni	Mhux applikabbli[5]
Disturbi muskoloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
Żieda fil-kreatinakreatina fosfokinasi fid-demm[1]	-[6]	-[6]	Komuni ħafna	Komuni ħafna
CTCAE grad 3	-[6]	-[6]	Komuni	Mhux applikabbli[5]
CTCAE grad 4	-[6]	-[6]	Komuni	Mhux applikabbli[5]

	GvHD akuta (REACH2)	GvHD akuta (Grupp pedjatriku)	GvHD kronika (REACH3)	GvHD kronika (Grupp pedjatriku)
Reazzjoni avversa għall-mediċina	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**	**Il-kategorija tal-frekwenza**
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Żieda fil-kreatinina fid-demm[1]	-[6]	-[6]	Komuni ħafna	Komuni
CTCAE grad 3	-[6]	-[6]	Komuni	Mhux applikabbli[5]
CTCAE grad 4	-[6]	-[6]	Mhux applikabbli[5]	Mhux applikabbli[5]

[1] Il-frekwenza tissejjes fuq anormalitajiet ġodda jew li marru għall-agħar imqabbel mal-linja bażi.
[2] Il-panċitopenija hija ddefinita bħala l-livell tal-emoglobina ta' <100 g/l, l-għadd tal-plejtlits ta' $<100 \times 10^9$/l, u l-għadd ta' newtrofili ta' $<1.5 \times 10^9$/l (jew għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm fi grad 2 jekk l-għadd tan-newtrofili huwa nieqes), fl-istess ħin u fl-istess evalwazzjoni magħmula fil-laboratorju.
[3] CTCAE Verżjoni 4.03.
[4] Sepsis fi grad ≥3 tinkludi 20 (10%) episodju fi grad 5 f'REACH2. Ma kien hemm ebda episodju fi grad 5 fil-grupp pedjatriku.
[5] Mhux applikabbli: ebda każ irrappurtat
[6] "-": ebda reazzjoni avversa mill-mediċina identifikata f'din l-indikazzjoni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula tal-mediċina

Anemija
Fi studju kliniku f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF, il-ħin medju sakemm feġġew l-ewwel grad 2 ta' CTCAE jew anemija ogħla kien ta' 1.5 xhur. Pazjent wieħed (0.3%) waqqaf it-trattament minħabba anemija.

F'pazjenti mogħtija ruxolitinib t-tnaqqis medju f'emoglobina laħaq nadir ta' madwar 10 g/litru taħt il-linja bażi wara 8 sa 12-il ġimgħa ta' terapija u wara rkupraw bil-mod il-mod sakemm intlaħaq stat stabbli li kien ta' madwar 5 g/litru taħt il-linja bażi. Dan l-atteġġjament deher f'pazjenti indipendentament jekk irċevewx trasfużjoni matul it-terapija.

Fl-istudju randomizzat COMFORT-I, ikkontrollat bi plaċebo 60.6% tal-pazjenti b'MF ttrattati b'ruxolitinib u 37.7% tal-pazjenti b'MF ttrattati bi plaċebo ngħataw trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm matul it-trattament ta' randomizzazzjoni. Fl-istudju COMFORT-II ir-rata ta' trasfużjonijiet ippakkjati ta' ċelluli ħomor tad-demm kienet ta' 53.4% fost il-pazjenti mogħtija ruxolitinib u ta' 41.1% fost il-pazjenti fl-aħjar terapija disponibbli.

Fil-perjodu randomizzat tal-istudji pivotali, l-anemija kienet inqas frekwenti f'pazjenti b'PV milli f'pazjenti b'MF (40.8% versus 82.4%). Fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'PV, ġew irrappurtati avvenimenti ta' CTCAE gradi 3 u 4 f'2.7% tagħhom, filwaqt li fil-pazjenti b'MF il-frekwenza kienet ta' 42.56%.

Fi studji dwar GvHD akuta (REACH2) u kronika (REACH3) f'fażi 3, kienet irrappurtata anemija (gradi kollha) f'75.0% u fi 68.6% tal-pazjenti, kienu rrappurtati CTCAE fi grad 3 f'47.7% u f'14.8% tal-pazjenti, rispettivament. F'pazjenti pedjatriċi b'GvHD akuta u kronika, kienet irrappurtata anemija (gradi kollha) f'70.8% u f'49.1% tal-pazjenti, kienu rrappurtati CTCAE fi grad 3 f'45.8% u fi 17.0% tal-pazjenti, rispettivament.

Trombożitopenija
Fl-istudji kliniċi f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF li żviluppaw trombożitopenija fi grad 3 jew 4, il-ħin medjan sa ma feġġet din kien ta' madwar 8 ġimgħat. It-trombożitopenija kienet ġeneralment riversibbli bi tnaqqis fid-doża jew bi twaqqif tad-doża. Il-ħin medju sa mal-ammonti tal-plejtlits 'il fuq minn 50 000/mm^3 rkupraw kien ta' 14-il ġurnata. Matul il-perjodu randomised, it-trasfużjonijiet tal-

plejtlits saru lil 4.7% tal-pazjenti mogħtija ruxolitinib u lil 4.0% tal-pazjenti mogħtija dożi kkontrollati. Twaqqif tat-trattament minħabba trombożitopenija seħħ f'0.7% tal-pazjenti mogħtija ruxolitinib u f'0.9% tal-pazjenti mogħtija dożi kkontrollati. Pazjenti b'ammont tal-plejtlits ta' bejn 100 000/mm^3 u 200 000/mm^3 qabel ma ngħata ruxolitinib kellhom frekwenza ogħla ta' trombożitopenija jiġifieri grad 3 jew 4 mqabbel ma' pazjenti bl-ammont ta' plejtlits ta' >200 000/mm^3 (64.2% kontra 38.5%).

Fil-perjodu randomizzat tal-istudji pivotali, ir-rata ta' pazjenti li jesperjenzaw trombożitopenija kienet aktar baxxa f'pazjenti b'PV (16.8%) meta mqabbla ma' pazjenti b'MF (69.8%). Il-frekwenza ta' trombożitopenija gravi (jiġifieri CTCAE gradi 3 u 4) kienet aktar baxxa f'pazjenti b'PV (2.7%) milli f'pazjenti b'MF (11.6%).

Fi studju dwar GvHD akuta f'fażi 3 (REACH2), kienet osservata trombożitopenija fi grad 3 u 4 f'31.3% u f'47.7% tal-pazjenti, rispettivament. Fi studju dwar GvHD kronika f'fażi 3 (REACH3), trombożitopenija fi grad 3 u 4 kienet aktar baxxa (5.9% u 10.7%) milli f'GvHD akuta. Il-frekwenza ta' trombożitopenija fi grad 3 (14.6%) u 4 (22.4%) f'pazjenti pedjatriċi b'GvHD akuta kienet inqas minn dik f'REACH2. F'pazjenti pedjatriċi b'GvHD kronika, it-trombożitopenija fi grad 3 u 4 kienet inqas (7.7% u 11.1%) minn dik f'pazjenti pedjatriċi b'GvHD akuta.

Newtropenija
Fl-istudji kliniċi f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF li żviluppaw newtropenija fi grad 3 jew 4, il-ħin medju sa ma din feġġet kien ta' 12-il ġimgħa. Matul il-perjodu randomised, kienu rrappurtati żamma jew tnaqqis tad-doża minħabba newtropenija f'1.0% tal-pazjenti, u li 0.3% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minħabba newtropenija.

Fil-perjodu randomizzat tal-istudji f'fażi 3 fuq pazjenti b'PV, ġiet irrappurtata newtropenija f'1.6% tal-pazjenti esposti għal ruxolitinib imqabbel ma' 7% tal-pazjenti mogħtija trattamenti ta' referenza. Fil-grupp mogħti ruxolitinib pazjent wieħed minnhom żviluppa newtropenija CTCAE fi grad 4. Żewġ pazjenti fost dawk ittrattati b'ruxolitinib li segwew perjodu estensiv ta' follow-up irrappurtaw newtropenija CTCAE fi grad 4.

Fi studju dwar GvHD akuta f'fażi 3 (REACH2), kienet osservata newtropenija fi grad 3 u 4 fi 17.9% u f'20.6% tal-pazjenti, rispettivament. Fi studju dwar GvHD kronika f'fażi 3 (REACH3), newtropenijia fi grad 3 u 4 kienet aktar baxxa (9.5% u 6.7%) milli f'GvHD akuta. F'pazjenti pedjatriċi, il-frekwenza ta' newtropenija fi grad 3 u 4 kienet ta' 32.0% u 22.0%, rispettivament, f'GvHD akuta u ta' 17.3% u 11.1%, rispettivament, f'GvHD kronika.

Fsada
Fl-istudji pivotali f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF kienu rrappurtati episodji ta' fsada (inkluż intrakranjali u gastrointestinali, tbenġil u episodji oħrajn ta' fsada) fi 32.6% tal-pazjenti esposti għal ruxolitinib u fi 23.2% tal-pazjenti esposti għat-trattamenti ta' referenza (plaċebo jew l-aħjar terapija disponibbli). Il-frekwenza ta' episodji fi grad 3 sa 4 kienet l-istess għall-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib jew bi trattamenti ta' referenza (4.7% kontra 3.1%). Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'episodji rrappurtati ta' fsada matul it-trattament kien irrappurtat tbenġil (65.3%). Episodji ta' tbenġil kienu rrappurtati b'aktar frekwenza f'pazjenti li jieħdu ruxolitinib mqabbel mat-trattamenti ta' referenza (21.3% kontra 11.6%). Kienet irrappurtata fsada intrakranjali f'1% tal-pazjenti esposti għal ruxolitinib u f'0.9% esposti għal trattamenti ta' referenza. Kienet irrappurtata fsada gastrointestinali f'5.0% tal-pazjenti esposti għal ruxolitinib mqabbla ma' 3.1% esposti għal trattamenti ta' referenza. Kienu rrappurtati episodji oħrajn ta' fsada (inkluż episodji bħalma huma epistassi, emorrarġija wara operazzjonijiet u ematurja) fi 13.3% tal-pazjenti trattati b'ruxolitinib u f'10.3% trattati bi trattamenti ta' referenza.

Matul il-perjodu twil ta' follow-up tal-istudji kliniċi f'fażi 3 fost pazjenti b'MF, il-frekwenza miġmugħa ta' episodji ta' fsada żdiedet proporzjonalment skont kemm żdied il-perjodu ta' follow-up. L-aktar episodji frekwenti rrappurtati ta' fsada kienu episodji ta' tbenġil (33.3%). Episodji ta' fsada intrakranjali u gastrointestinali kienu rrappurtati f'1.3% u f'10.1% tal-pazjenti rispettivament.

Fil-perjodu komparattiv tal-istudji ta' fażi 3 fuq pazjenti b'PV, ġew irrappurtati avvenimenti ta' fsada (inklużi avvenimenti intrakranjali u gastrointestinali, ta' tbenġil u avvenimenti oħrajn ta' fsada) f'16.8% tal-pazjenti trattati b'ruxolitinib u 15.3% tal-pazjenti li qegħdin jirċievu l-aħjar terapija disponibbli fl-istudju RESPONSE u fi 12.0% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-aħjar terapija disponibbli fl-istudju RESPONSE 2. It-tbenġil kien irrappurtat f'10.3% tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib, 8.1% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-aħjar terapija disponibbli fl-istudju RESPONSE u fi 2.7% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-aħjar terapija disponibbli fl-istudju RESPONSE 2. Ma kien irrappurtat ebda avveniment ta' fsada intrakranjali jew emorrarġija gastrointestinali f'pazjenti mogħtija ruxolitinib. Kien hemm pazjent wieħed trattat b'ruxolitinib li esperjenza avveniment ta' fsada fil-grad 3 (fsada wara operazzjoni); ma kien irrappurtat ebda każ ta' fsada fil-grad 4. Ġew irrappurtati avvenimenti ta' fsada oħrajn (inklużi avvenimenti bħal epistassi, emorrarġija wara operazzjonijiet, fsada fil-ħanek) fi 8.7% tal-pazjenti trattati b'ruxolitinib, 6.3% tal-pazjenti trattati bl-aħjar terapija disponibbli fl-istudju RESPONSE u f'6.7% tal-pazjenti ttrattati bl-aħjar terapija disponibbli fl-istudju RESPONSE 2.

Matul il-perjodu twil ta' follow-up tal-istudji f'fażi 3 fost pazjenti b'PV, il-frekwenza miġmugħa ta' episodji ta' fsada żdiedet proporzjonalment skont kemm żdied il-perjodu ta' follow-up. L-aktar episodji frekwenti rrappurtati ta' fsada kienu episodji ta' tbenġil (17.4%). Episodji ta' fsada intrakranjali u gastrointestinali kienu rrappurtati f'0.3% u fi 3.5% tal-pazjenti rispettivament.

Matul il-perjodu komparattiv tal-istudji f'fażi 3 f'pazjenti b'GvHD akuta (REACH2), l-episodji ta' fsada kienu rrappurtati f'25.0% u fi 22.0% tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib u mogħtija BAT rispettivament. Is-sottogruppi li kellhom episodji ta' fsada kienu fil-biċċa l-kbira simili bejn il-gruppi ta' trattament: episodji ta' tbenġil (5.9% tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib u f'6.7% tal-pazjenti mogħtija BAT), episodji gastrointestinali (9.2% vs 6.7%) u episodji oħrajn ta' emorraġija (13.2% vs 10.7%). Episodji ta' fsada intrakranjali kienu rrappurtati f'0.7% tal-pazjenti fil-grupp mogħti BAT u fl-ebda pazjent fil-grupp mogħti ruxolitinib. F'pazjenti pedjatriċi, il-frekwenza ta' episodji ta' fsada kienet ta' 23.5%. L-episodji rrappurtati f'≥5% tal-pazjenti kienu ċistite emorraġika u epistassi (5.9% kull waħda). Ma kien irrappurtat ebda episodju ta' fsada intrakranjali f'pazjenti pedjatriċi.

Matul il-perjodu komparattiv tal-istudji f'fażi 3 f'pazjenti b'GvHD kronika (REACH3), l-episodji ta' fsada kienu rrappurtati f'11.5% u f'14.6% tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib u mogħtija BAT rispettivament. Is-sottogruppi li kellhom episodji ta' fsada kienu fil-biċċa l-kbira simili bejn il-gruppi ta' trattament: episodji ta' tbenġil (4.2% tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib u f'2.5% tal-pazjenti mogħtija BAT), episodji gastrointestinali (1.2% vs 3.2%) u episodji oħrajn ta' emorraġija (6.7% vs 10.1%). F'pazjenti pedjatriċi, il-frekwenza ta' episodji ta' fsada kienet ta' 9.1%. L-episodji rrappurtati kienu epistassi, ematokezzija, ematoma, emorraġija wara proċedura, u emorraġija fil-ġilda (1.8% kull waħda), Ma kien irrappurtat ebda episodju ta' fsada intrakranjali f'pazjenti b'GvHD kronika.

Infezzjonijiet
Fl-istudji pivotali f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF, kienu irrappurtati infezzjoni fil-passaġġ urinarju fi grad 3 jew 4 f'1.0% tal-pazjenti, herpes zoster f'4.3% u tuberkoloži f'1.0%. Fi studji kliniċi ta' fażi 3 sepsis kien irrappurtat fi 3.0% tal-pazjenti. Segwitu estiż ta' pazjenti trattati b'ruxolitinib ma wera l-ebda tendenzi lejn żieda fir-rata ta' sepsis matul iż-żmien.

Fil-perjodu randomizzat tal-istudji f'fażi 3 fuq pazjenti b'PV, ġiet irrapportata infezzjoni waħda fil-passaġġ urinarju (0.5%) ta' CTCAE fil-grad 3 u ma ġiet irrapportata ebda waħda fil-grad 4. Ir-rata ta' herpes zoster kienet simili f'pazjenti b'PV (4.3%) u f'pazjenti b'MF (4.0%). Kien hemm rapport wieħed ta' newralġija post-erpetika ta' CTCAE fil-grad 3 fost il-pazjenti b'PV. Il-pulmonite kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib imqabbel ma' 1.6% tal-pazjenti mogħtija trattamenti ta' referenza. L-ebda pazjent fil-grupp mogħti ruxolitinib ma rrapporta sepsis jew tuberkuloži.

Matul il-perjodu twil ta' follow-up tal-istudji f'fażi 3 fost pazjenti b'PV, l-infezzjonijiet irrappurtati ta' spiss kienu infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina (11.8%), herpes zoster (14.7%) u pulmonite (7.1%). Sepsis kienet irrappurtata f'0.6% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma rrapporta tuberkuloži waqt il-perjodu twil ta' follow-up.

Waqt il-fażi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD akuta (REACH2), matul *il-perjodu komparattiv*, l-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju kienu rrappurtati f'9.9% (grad ≥3, 3.3%) tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 10.7% (grad ≥3, 6.0%) tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT. Infezzjonijiet b'CMV kienu rrappurtati fi 28.3% (grad ≥3, 9.3%) tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 24.0% (grad ≥3, 10.0%) tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT. L-episodji ta' sepsis kienu rrappurtati fi 12.5% (grad ≥3, 11.1%) tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 8.7% (grad ≥3, 6.0%) tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT. Infezzjoni bil-virus BK kienet irrappurtata biss fil-grupp mogħti ruxolitinib fi 3 pazjenti b'episodju wieħed fi grad 3. Matul il-perjodu *estiż ta' follow-up* tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib, infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju kienu rrappurtati fi 17.9% (grad ≥3, 6.5%) tal-pazjenti u infezzjonijiet b'CMV kienu rrappurtati fi 32.3% (grad ≥3, 11.4%) tal-pazjenti. Infezzjoni b'CMV bis-sehem ta' organi dehret fi ftit li xejn pazjenti; kienu rrappurtati infezzjoni b'CMV kolite, b'CMV fil-musrana ż-żgħira u b'CMV gastrointestinali ta' kull grad f'erba',f'żewġ pazjenti u f'pazjenti wieħed, rispettivament. Kienu rrappurtati episodji ta' sepsis, li jinkludu xokk settiku, ta' kull grad f'25.4% (grad ≥3, 21.9%) tal-pazjenti. Kienu rrappurtati episodji ta' infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju u sepsis bi frekwenza aktar baxxa f'pazjenti pedjatriċi b'GvHD akuta (9.8% kull waħda) imqabbel ma' pazjenti adulti u adolexxenti. Kienu rrappurtati infezzjonijiet b'CMV f'31.4% tal-pazjenti pedjatriċi (grad 3, 5.9%).

Waqt il-fażi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD kronika (REACH3), matul il-*perjodu komparattiv*, l-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju kienu rrappurtati fi 8.5% (grad ≥3, 1.2%) tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 6.3% (grad ≥3, 1.3%) tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT. Infezzjonijiet bil-virus BK kienu rrappurtati f'5.5% (grad ≥3, 0.6%) tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 1.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT. Infezzjonijiet b'CMV kienu rrappurtati f'9.1% (grad ≥3, 1.8%) tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 10.8% (grad ≥3, 1.9%) tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT. Episodji ta' sepsis kienu rrappurtati fi 2.4% (grad ≥3, 2.4%) tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 6.3% (grad ≥3, 5.7%) tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT. Matul il-*perjodu estiż ta' follow-up* tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib, infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju u bil-virus tal-BK kienu rrappurtati f'9.3% (grad ≥3, 1.3%) u f'4.9% (grad ≥3, 0.4%) tal-pazjenti, rispettivament. Infezzjonijiet b'CMV u episodji ta' sepsis kienu rrappurtati fi 8.8% (grad ≥3, 1.3%) u fi 3.5% (grad ≥3, 3.5%) tal-pazjenti, rispettivament. F'pazjenti pedjatriċi b'GvHD kronika, kienu rrappurtati infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju f'5.5% (grad 3, 1.8%) tal-pazjenti u kienet irrappurtata infezzjoni bil-virus BK f'1.8% (ebda grad ≥3) tal-pazjenti. Seħħew infezzjonijiet b'CMV f'7.3% (ebda grad ≥3) tal-pazjenti.

Lipasi għoli
Matul il-perjodu randomizzat tal-istudju RESPONSE, il-valuri ta' lipasi marru l-aktar għall-agħar fost il-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel mal-grupp ta' kontroll, primarjament minħabba d-differenzi fost iż-żiediet ta' grad 1 (18.2% vs 8.1%). Iż-żidiet ta' grad ≥2 kienu jixxiebhu bejn il-gruppi ta' trattament. F'RESPONSE 2, il-frekwenzi tqabblu bejn il-grupp mogħti ruxolitinib u l-grupp ta' kontroll (10.8% vs 8%). Matul il-perjodu twil ta' follow-up fl-istudji f'fażi 3 fuq pazjenti b'PV, 7.4% u 0.9% tal-pazjenti rrappurtaw żidiet tal-valuri tal-lipasi għal grad 3 u grad 4. Ma kenux irrappurtati fl-istess ħin sinjali u sintomi ta' pankreatite ma' valuri għoljin ta' lipasi f'dawn il-pazjenti.

Waqt studji f'fażi 3 fost pazjenti b'MF, kienu rrappurtati valuri għoljin ta' lipasi fi 18.7% u f'19.3% tal-pazjenti fil-gruppi mogħtija ruxolitinib imqabbel ma' 16.6% u 14.0% tal-gruppi ta' kontroll waqt l-istudji COMFORT-I u COMFORT-II, rispettivament. F'pazjenti b'valuri għoljin ta' lipasi, ma kenux irrappurtati fl-istess ħin sinjali u sintomi ta' pankreatite.

Matul il-*perjodu komparattiv* tal-fażi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD akuta (REACH2), riżultati ġodda jew li marru għall-agħar tal-lipasi kienu rrappurtati f'19.7% tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 12.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT; iż-żidiet korrispondenti fi grad 3 (3.1% vs 5.1%) u grad 4 (0% vs 0.8%) kienu jixxiebhu. Matul il-*perjodu estiż ta' follow-up* tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib, kienu rrappurtati żidiet fil-valuri tal-lipasi fi 32.2% tal-pazjenti; grad 3 u 4 kienu rrappurtati fi 8.7% u 2.2% tal-pazjenti rispettivament. Kienet irrappurtata żieda fil-lipasi f'20.4% tal-pazjenti pedjatriċi (grad 3 u 4: 8.5% u 4.1%, rispettivament).

Matul il-*perjodu komparattiv* ta' fażi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD kronika (REACH3), riżultati ġodda jew li marru għall-agħar tal-lipasi kienu rrappurtati fi 32.1% tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel ma' 23.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' BAT; iż-żidiet korrispondenti fi grad 3 (10.6% vs 6.2%) u grad 4 (0.6% vs 0%) kienu jixxiebhu. Matul il-perjodu estiż ta' follow-up tal-pazjenti ttrattati b'ruxolitinib, kienu rrappurtati żidiet fil-valuri tal-lipas f'35.9% tal-pazjenti; grad 3 u 4 kienu rrappurtati f'9.5% u 0.4% tal-pazjenti rispettivament. Kienet irrappurtata żieda fil-lipasi bi frekwenza aktar baxxa (20.4%, grad 3 u 4: 3.8% u 1.9%, rispettivament) f'pazjenti pedjatriċi.

Żieda fil-pressjoni sistolika tad-demm
Waqt studji kliniċi pivotali f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF kien hemm żieda fil-pressjoni sistolika tad-demm ta' 20 mmHg jew aktar mil-linja bażi f'31.5% tal-pazjenti f'mill-inqas viżta waħda mqabbla ma' 19.5% tal-pazjenti mogħtija trattament ikkontrollat. Iż-żieda medja f'COMFORT-I (pazjenti b'MF) mil-linja bażi fil-BP sistolika kienet ta' 0 sa 2 mmHg b'ruxolitinib kontra tnaqqis ta' 2 sa 5 mmHg fil-grupp mogħti l-plaċebo. Il-valuri medji f'COMFORT-II urew ftit differenza bejn il-pazjenti b'MF trattati b'ruxolitinib u dawk mogħtija trattament ikkontrollat.

Fil-perjodu randomizzat tal-istudju pivotali fuq pazjenti b'MF, il-medja tal-pressjoni sistolika tad-demm żdiedet b'0.65 mmHg fit-trattament b'ruxolitinib kontra tnaqqis ta' 2 mmHg fit-trattament b'BAT.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi
Total ta' 106 pazjenti minn sentejn sa <18-il sena b'GvHD kienu analizzati dwar is-sigurtà: 51 pazjent (45 pazjent f'REACH4 u 6 pazjenti f'REACH2) fi studji dwar GvHD akuta u 55 pazjent (45 pazjent f'REACH5 u 10 pazjenti f'REACH3) fi studji dwar GvHD kronika. Il-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriċi mogħtija trattament b'ruxolitinib kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti.

Anzjani
Total ta' 29 pazjent fl-istudju REACH2 u 25 pazjent f'REACH3 li kellhom >65 sena u ttrattati b'ruxolitinib kienu analizzati dwar is-sigurtà. Kollox ma' kollox, ma kienu identifikati l-ebda problemi ġodda dwar is-sigurtà u l-profil ta' sigurtà f'pazjenti ta' >65 sena hi ġeneralment konsistenti ma' dik ta' pazjenti li għandhom bejn 18 sa 25 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx antidotu magħruf f'każ ta' doża eċċessiva ta' ruxolitinib. Ingħataw dożi singoli sa 200 mg b'tollerrabbiltà akuta aċċettabbli. Dożi ripetuti ogħla minn dawk irrakkomandati huma assoċjati ma' żieda fil-mjelosuppressjoni inkluż lewkopenijia, anemija u trombożitopenija. Għandu jingħata trattament ta' għajnuna xierqa.

Mhux mistenni li l-emodijaliżi ssaħħaħ l-eliminazzjoni ta' ruxolitinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina tal-kinasi, Kodiċi ATC: L01EJ01.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Ruxolitinib hu inibitur selettiv ta’ Kinasi Assoċjat ma' Janus (JAKs) JAK1 u JAK2 (valuri IC_{50} ta’ 3.3 nM u 2.8 nM għall-enzimi JAK1 u JAK2, rispettivament). Dawn joħolqu medjazzjoni bejn is-sinjali ta’ numru ta’ ċitokini u l-fatturi tat-tkabbir li huma importanti għall-funzjoni tal-ematopojeżi u tas-sistema immuna.

MF u PV huma neoplażmi mjeloproliferattivi magħrufa li huma assoċjati ma’ disregulazzjoni tas-sinjali ta’ JAK1 u JAK2. Hu maħsub li l-bażi għal din id-disregulazzjoni tinkludi livelli għolja ta’ ċitokini ċirkulatorji li jattivaw il-mogħdija ta’ JAK-STAT, il-mutazzjonijiet tal-kisba tal-funzjoni bħalma huma JAK2V617F, u t-trażżin ta’ mekkaniżmi regulatorji negattivi. Pazjenti b’MF juru sinjali ta’ disregulazzjoni ta’ JAK indipendentament mill-istat ta’ mutazzjoni ta’ JAK2V617F. Mutazzjonijiet ta’ attivazzjoni f’JAK2 (V617F jew exon 12) jinstabu f’>95% tal-pazjenti b’PV.

Ruxolitinib jinibixxi s-sinjali ta’ JAK-STAT u l-proliferazzjoni taċ-ċellula ta’ mudelli ċellulari dipendenti miċ-ċitokina ta' tumuri malinni ematoloġiċi, kif ukoll ta' ċelluli Ba/F3 li jispiċċaw indipendenti miċ-ċitokina billi jesebixxu l-proteina mibdula JAK2V617F, b’IC_{50} mifrux fuq 80 sa 320 nM.

Il-mogħdijiet tas-sinjali ta’ JAK-STAT għandhom sehem biex jirregolaw l-iżvilupp, il-proliferazzjoni, u l-attivazzjoni ta’ bosta tipi ta’ ċelluli immuni importanti għall-patoġenesi ta’ GvHD.

Effetti farmakodinamiċi

Ruxolitinib jinibixxi l-fosforilizzazzjoni ta' STAT3 indotta miċ-ċitokina fid-demm sħiħ f’pazjenti f’saħħithom, f’pazjenti b’MF u f’pazjenti b’PV. Ruxolitinib wassal għal inibizzjoni massima tal-fosforilizzazzjoni ta’ STAT3 sa sagħtejn wara li tingħata d-doża u li reġgħet lura għal kważi l-linja bażi sa 8 sigħat wara kemm f’pazjenti f’saħħithom kif ukoll f’pazjenti b’MF, u dan juri li ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni la tal-metaboliti ewlenin u lanqas ta’ dawk attivi.

Żidiet fil-linja bażi f’markaturi infjammatorji assoċjati ma’ sintomi kostituzzjonali bħlma huma TNFα, IL-6 u CRP f’pazjenti b’MF tnaqqsu wara trattament b’ruxolitinib. Pazjenti b’MF ma sarux refrattarji għall-effetti farmakodinamiċi mit-trattament b’ruxolitinib mal-medda taż-żmien. Bl-istess mod, pazjenti b’PV ippreżentaw ukoll żidiet fil-linja bażi f’markaturi infjammatorji u dawn il-markaturi tnaqqsu wara trattament b’ruxolitinib.

Waqt studju profond tal-QT f’pazjenti f’saħħithom, ma kienx hemm indikazzjoni li l-effett ta' QT/QTc twal minn dożi singoli sa doża supraterapewtika b'ruxolitinib ta' 200 mg, u dan jindika li ruxolitinib m’għandu l-ebda effett fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka.

Effikaċja klinika u sigurtà

Mjelofibroży
Saru żewġ studji randomizzati f'fażi 3 (COMFORT-I u COMFORT-II) f'pazjenti b’MF (MF primarja, MF post-poliċitemija vera jew MF post-trombożitemija essenzjali). Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kellhom splenomegalija palpabbli f’mill-inqas 5 ċm taħt il-kategorija kostali ta’ marġini u riskju ta’ intermedju-2 jew ta’ riskju għoli skont il-Grupp ta’ Ħidma Internazzjonali (IWG) dwar Kriterji ta’ Kunsens. Id-doża inizjali ta’ ruxolitinib kienet skont l-ammont tal-plejtlits. Pazjenti b’ammont ta’ plejtlits ≤100 000/mm^3 ma kinux eliġibbli biex jirreġistraw fl-istudji COMFORT, iżda 69 pazjent kienu rreġistrati fl-istudju EXPAND, studju tal-Fażi Ib, open label, biex tinstab id-doża adatta f’pazjenti b’MF (MF primarja, MF wara poliċitemija vera jew MF wara trombożitemija essenzjali) u ammonti ta’ plejtlits fil-linja bażi ta’ ≥50 000 u <100 000/mm^3.

COMFORT-I kien studju double-blind, randomizzat, ikkontrollat bi plaċebo fost 309 pazjenti li kienu refrattarji għat-terapija disponibbli jew ma kenux kandidati għaliha. L-endpoint tal-effikaċja primarja kien proporzjonali għall-pazjenti li kisbu ≥35% tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa fl-24 ġimgħa

kif imkejjel permezz tal-Immaġini ta' Reżonanza Manjetika (MRI) jew tat-Tomografija Kkomputata (CT).

Endpoints sekondarji kienu jinkludu d-dewmien tal-manutenzjoni ta' ≥35% tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa, proporzjon tal-pazjenti li kellhom ≥50% tnaqqis tal-iskor sintomatiku totali, bidliet fl-iskors sintomatiċi totali mil-linja bażi sal-24 ġimgħa, kif imkejjel bil-Formula ta' Evalwazzjoni tas-Sintomu tal-MF (MFSAF) djarju v2.0, u s-sopravivenza totali.

COMFORT-II kien studju open-label, randomizzat fost 219-il pazjent. Il-pazjenti kienu randomizzati 2:1 b'ruxolitinib kontra l-aħjar terapija disponibbli. Fost il-pazjenti mogħtija l-aħjar terapija disponibbli, 47% tal-pazjenti ngħataw hydroxyurea u 16% tal-pazjenti ngħataw glucocorticoids. L-endpoint tal-effikaċja primarja kien proporzjonali għall-pazjenti li kisbu ≥35% tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa fit-48 ġimgħa kif imkejjel permezz tal-MRI jew tas-CT.

L-endpoints sekondarji kienu jinkludu proporzjon ta' pazjenti li kisbu ≥35% tnaqqis tal-volum tal-milsa mil-linja bażi fl-24 ġimgħa u dewmien tal-manutenzjoni ta' ≥35% tnaqqis mill-volum tal-milsa fil-linja bażi.

F'COMFORT-I u COMFORT-II, id-demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda tal-pazjenti kienu komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament.

Tabella 8 Perċentwali ta' pazjenti b'≥35% tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa fl-24 ġimgħa f'COMFORT-I u fit-48 ġimgħa f'COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib (N=155)	Plaċebo (N=153)	Ruxolitinib (N=144)	L-aħjar terapija possibbli (N=72)
Żmien	L-24 ġimgħa		It-48 ġimgħa	
Numru (%) ta' pazjenti b'volum tal-milsa mnaqqas b'≥35%	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
95% ta' intervalli ta' kunfidenza	34.1, 50.1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0
valur-p	<0.0001		<0.0001	

Proporzjon ta' pazjenti bil-bosta akbar fil-grupp mogħti ruxolitinib kisbu ≥35% tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa (Tabella 8) indipendentament mill-preżenza jew nuqqas tagħha tal-mutazzjoni JAK2V617F (Tabella 9) jew tas-sottotip tal-marda (MF primarja, MF post-poliċitemija vera, MF post-trombożitemija essenzjali).

Tabella 9 Perċentwali ta' pazjenti b'≥35% tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa skont l-istat ta' mutazzjoni JAK (sett ta' sigurtà)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Plaċebo		Ruxolitinib		L-aħjar terapija possibbli	
Stat ta' mutazzjoni JAK	Pożittiv (N=113) n (%)	Negattiv (N=40) n (%)	Pożittiv (N=121) n (%)	Negattiv (N=27) n (%)	Pożittiv (N=110) n (%)	Negattiv (N=35) n (%)	Pożittiv (N=49) n (%)	Negattiv (N=20) n (%)
Numru (%) ta' pazjenti b'volum tal-milsa mnaqqas b'≥35%	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Żmien	Wara 24 ġimgħa				Wara 48 ġimgħa			

Il-probabbiltà li jinżamm ir-rispons tal-milsa (≥35% tnaqqis) b'ruxolitinib għal mill-inqas 24 ġimgħa kienet ta' 89% f'COMFORT-I u 87% f'COMFORT-II; 52% tal-pazjenti żammew ir-rispons tal-milsa għal mill-inqas 48 ġimgħa f'COMFORT-II.

F'COMFORT-I, 45.9% tal-pazjenti fil-grupp ruxolitinib kisbu a ≥50% titjib fl-iskor sintomatiku totali mil-linja bażi fl-24 ġimgħa (imkejjel permezz tal-MFSAF djarju v2.0), imqabbel ma' 5.3% fil-grupp tal-plaċebo (p<0.0001 bl-użu tat-test chi-square). It-tibdil medju fl-istat tas-saħħa globali fl-24 ġimgħa, kif imkejjel minn EORTC QLQ C30, kien +12.3 għal ruxolitinib u -3.4 għall-plaċebo (p<0.0001).

F'COMFORT-I, wara segwitu medju ta' 34.3 xhur, ir-rata tal-mewt f'pazjenti randomizzati għat-trattament b'ruxolitinib kienet ta' 27.1% kontra 35.1% f'pazjenti randomizzati għall-plaċebo; HR 0.687; 95% CI 0.459, 1.029; p=0.0668.

F'COMFORT-I, wara segwitu medju ta' 61.7 xhur, ir-rata tal-mewt f'pazjenti randomizzati għat-trattament b'ruxolitinib kienet ta' 44.5% (69 minn 155 pazjent) kontra 53.2% (82 minn 154) f'pazjenti randomizzati għall-plaċebo. Kien hemm tnaqqis ta' 31% fir-riskju ta' mewt fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel mal-plaċebo (HR 0.69; 95% CI 0.50, 0.96; p=0.025).

F'COMFORT-II, wara segwitu medju ta' 34.7 xhur, ir-rata tal-mewt f'pazjenti randomizzati għal ruxolitinib kienet ta' 19.9% kontra 30.1% f'pazjenti randomizzati għall-aħjar trattament disponibbli (BAT); HR 0.48; 95% CI 0.28, 0.85; p=0.009. Fiż-żewġ studji, ir-rati aktar baxxi ta' mewt osservati fit-trattament b'ruxolitinib fil-biċċa l-kbira kienu kkawżati mir-riżultati miksuba fis-sottogruppi ta' wara poliċitemija vera u ta' wara trombożitemija essenzjali.

F'COMFORT-II, wara segwitu medju ta' 55.9 xhur, ir-rata tal-mewt f'pazjenti randomizzati għal ruxolitinib kienet ta' 40.4% (59 minn 146 pazjent) kontra 47.9% (35 minn 73 pazjent) f'pazjenti randomizzati għall-aħjar trattament disponibbli (BAT). Kien hemm tnaqqis ta' 33% fir-riskju ta' mewt fil-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel mal-grupp BAT (HR 0.67; 95% CI 0.44, 1.02; p=0.062).

Poliċitemija vera
Twettaq studju randomizzat, open-label u kkontrollat b'mod attiv f'fażi 3 (RESPONSE) fuq 222 pazjent b'PV li kienu reżistenti jew intolleranti għal hydroxyurea definita abbażi tal-kriterji ppubblikati tal-grupp ta' ħidma internazzjonali European LeukemiaNet (ELN). 110 pazjenti kienu randomizzati għat-trattament b'ruxolitinib u 112-il pazjent għal BAT. Id-doża inizjali ta' ruxolitinib kienet 10 mg darbtejn kuljum. Id-dożi mbagħad ġew aġġustati f'pazjenti individwali skont it-tollerabbiltà u l-effikaċja b'doża massima ta' 25 mg darbtejn kuljum. Il-BAT intgħażlet mill-investigatur skont il-pazjent individwali u kienet tinkludi hydroxyurea (59.5%), interferon/pegylated interferon (11.7%), anagrelide (7.2%), pipobroman (1.8%) u osservazzjoni (15.3%).

Id-demografija tal-linja bażi u l-karatteristiċi tal-mard kienu komparabbli bejn iż-żewġ trattamenti. L-età medja kienet 60 sena (b'firxa minn 33 sa 90 sena). Il-pazjenti fit-trattament b'ruxolitinib kellhom dijanjożi ta' PV għal medja ta' 8.2 snin u preċedentement kienu ngħataw hydroxyurea għal medja ta' bejn wieħed u ieħor 3 snin. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (>80%) ingħataw mill-inqas żewġ flebotomiji fl-aħħar 24 xahar qabel l-iskrinjar. Ma hija disponibbli ebda *data* komparattiva rigward is-sopravivenza fit-tul u l-inċidenza tal-kumplikazzjonijiet tal-mard.

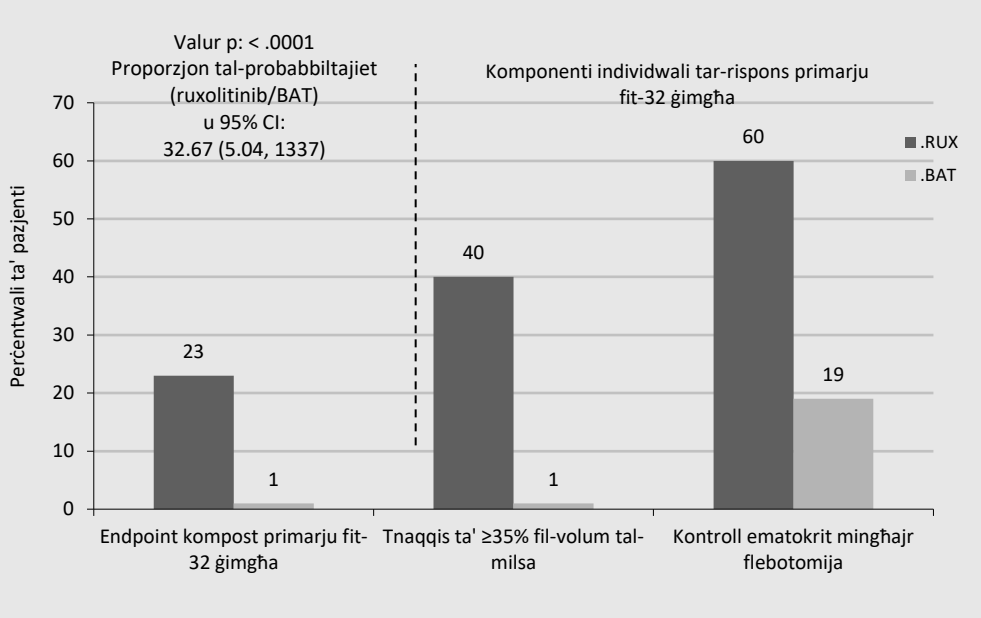
L-endpoint kompost primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu kemm assenza ta' eliġibbiltà tal-flebotomija (kontroll HCT) kif ukoll tnaqqis ta' ≥35% fil-volum tal-milsa mil-linja bażi fit-32 ġimgħa. L-eliġibbiltà tal-flebotomija kienet definita bħala HCT ikkonfermat ta' >45%, jiġifieri mill-inqas 3 punti perċentwali ogħla mill-HCT miksub fil-linja bażi jew HCT ikkonfermat ta' >48%, skont liema jkun l-aktar baxx. Endpoints sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-endpoint primarju u baqgħu ħielsa minn progressjoni fil-ġimgħa 48, kif ukoll il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni ematoloġika kompleta fil-ġimgħa 32.

L-istudju laħaq l-għan primarju tiegħu u proporzjon ogħla ta' pazjenti fil-grupp ta' ruxolitinib kisbu l-endpoint kompost primarju u kull wieħed mill-komponenti individwali tiegħu. Kien hemm għadd ferm akbar ta' pazjenti mogħtija ruxolitinib (23%) li kisbu rispons primarju (p<0.0001) imqabbla ma' dawk

mogħtija BAT (0.9%). Kontroll haematocrit (HCT) inkiseb f'60% tal-pazjenti mogħtija ruxolitinib, imqabbla ma' 18.8% tal-pazjenti mogħtija BAT u nkiseb tnaqqis ta' ≥35% fil-volum tal-milsa f'40% tal-pazjenti mogħtija ruxolitinib, imqabbla ma' 0.9% ta' dawk mogħtija BAT (il-Figura 1).

Iż-żewġ endpoints sekondarji ewlenin intlaħqu wkoll. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni ematoloġika kompleta kien ta' 23.6% fuq ruxolitinib, imqabbel ma' 8.0% fuq BAT (p=0.0013) u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons primarju durabbli fit-48 ġimgħa kien ta' 20% fuq ruxolitinib u 0.9% fuq BAT.(p<0.0001).

Figura 1 Pazjenti li kisbu l-endpoint primarju u l-komponenti tal-endpoint primarju fit-32 ġimgħa



Il-piż tas-sintomi kien evalwat permezz tad-djarju elettroniku tal-pazjenti bi skor sintomatiku totali (TSS) tal-MPN-SAF, li kien jikkonsisti f'14-il mistoqsija. Fit-32 ġimgħa, 49% u 64% tal-pazjenti trattati b'ruxolitinib kisbu tnaqqis ta' ≥50% fit-TSS-14 u fit-TSS-5, rispettivament, imqabbel ma' 5% u 11% biss tal-pazjenti fuq BAT.

Il-perċezzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kienet imkejla permezz tal-kwestjonarju PGIC (Patient Global Impression of Change). 66% tal-pazjenti trattati b'ruxolitinib, imqabbla ma' 19% ta' dawk trattati b'BAT, irrapportaw titjib sa minn erba' ġimgħat wara l-bidu tat-trattament. It-titjib fil-perċezzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kien ukoll ogħla f'dawk il-pazjenti li ġew trattati b'ruxolitinib fit-32 ġimgħa (78% kontra 33%).

Twettqet analiżi addizzjonali mill-istudju RESPONSE biex jiġi stmat it-tul ta' żmien tar-rispons f'ġimgħa 80 u f'ġimgħa 256 wara l-għażla għal għarrieda. Minn 25 pazjent li kienu kisbu rispons primarju f'ġimgħa 32, 3 pazjenti kienu mxew 'il quddiem f'ġimgħa 80 u 6 pazjenti f'ġimgħa 256. Il-probabbiltà li baqgħu jżommu rispons minn ġimgħa 32 sa ġimgħa 80 u ġimgħa 256 kienet ta' 92% u 74%, rispettivament (ara Tabella 10).

Tabella 10 Kemm dam ir-rispons primarju waqt l-istudju RESPONSE

	Ġimgħa 32	Ġimgħa 80	Ġimgħa 256
Rispons primarju miksub f'ġimgħa 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pazjenti li żammew ir-rispons primarju	n/a	22/25	19/25

	Ġimgħa 32	Ġimgħa 80	Ġimgħa 256
Probabbiltà li jinżamm ir-rispons primarju	n/a	92%	74%
* Skont il-kriterji tal-endpoint kompost ta' rispons primarju: in-nuqqas ta' eleġibbiltà tal-flebotomija (kontroll HCT) u t-tnaqqis ta' ≥35% mil-linja bażi tal-volum tal-milsa. n/a: mhux applikabbli			

Twettaq studju ieħor ta' fażi 3b randomised, open label, ikkontrollat b'attiv (RESPONSE 2) f'149 pazjent b'PV li kienu reżistenti għal, jew intolleranti għal, hydroxyurea iżda mingħajr splenomegalija palpabbli. Il-punt finali primarju definit bħala l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu kontroll tal-HCT (nuqqas ta' eliġibilità għall-flebotomija) f'ġimgħa 28 intlaħaq (62.2% fil-grupp ta' ruxolitinib kontra 18.7% fil-grupp ta' BAT). Il-punt finali ewlieni sekondarju ċavetta definit bħala l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni ematoloġika kompluta f'ġimgħa 28 intlaħaq ukoll (23.0% fil-grupp ta' ruxolitinib kontra 5.3% fil-grupp ta' BAT).

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant
Żewġ studji randomizzati f'fażi 3, open-label, multiċentriċi stħarrġu ruxolitinib f'pazjenti minn 12-il sena 'l fuq b'GvHD (REACH2) akuta u b'GvHD (REACH3) kronika wara trapjant alloġeniku taċ-ċellula staminali ematopoietika (alloSCT) u reazzjoni insuffiċjenti għall-kortikosterojdi u/jew terapiji sistemiċi oħrajn. Id-doża inizjali ta' ruxolitinib kienet ta' 10 mg darbtejn kuljum.

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant akuta
F'REACH2, 309 pazjenti bi grad II sa IV ta' GvHD akuta, b'kortikosterojdi-refrattorji, intgħażlu għal għarrieda 1:1 biex jingħataw ruxolitinib jew BAT. Il-pazjenti ntgħażlu skont il-gravità ta' GvHD akuta fil-mument tar-randomizzazzjoni. Ir-refrattorità tal-kortikosterojdi kienet iddeterminata meta l-pazjenti wrew progressjoni wara mill-inqas tlitt ijiem, ma rnexxilhomx jiksbu rispons wara sebat ijiem jew tnaqqis gradwali tal-kortikosterojdi falliet.

BAT intgħażlet mill-investigatur abbażi tal-pazjenti individwali u kienet tinkludi anti-thymocyte globulin (ATG), extracorporeal photopheresis (ECP), ċelluli mesenchymal stromal (MSC), doża baxxa ta' methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), inibituri mTOR (everolimus jew sirolimus), etanercept, jew infliximab.

Barra minn ruxolitinib jew BAT, il-pazjenti setgħu jirċievu trattament supportiv b'rabta mat-trapjant standard taċ-ċellula staminali alloġenika li kienet tinkludi prodotti mediċinali antiinfettivi u sapport ta' trasfużjoni. Ruxolitinib żdied mal-użu kontinwu ta' kortikosterojdi u/jew inibituri tal-calcineurin(CNIs) bħalma huma cyclosporine jew tacrolimus u/jew terapiji kortikosterojdi topiċi jew inalati skont il-linji gwida tal-istituzzjoni.

Pazjenti li kienu diġà rċevew trattament sistemiku wieħed minbarra l-kortikosterojdi u CNI għal GvHD akuta kienu eliġibbli biex ikunu inklużi fl-istudju. Barra minn kortikosterojdi u CNI, kien permess li jekk kien jintuża minn qabel prodott mediċinali sistemiku għal GvHD akuta seta' jitkompla biss jekk użat għal profilassi ta' GvHD akuta (i.e. li bdiet qabel id-dijanjosi ta' GvHD akuta) skont il-prattika mediċinali komuni.

Pazjenti fuq BAT setgħu jgħaddu għal ruxolitinib wara t-28 jum kemm-il darba jkunu laħqu l-kriterji li ġejjin:
- Ma rnexxilhomx jilħqu d-definizzjoni tar-rispons tal-endpoint primarju (rispons sħiħ [CR] jew parzjali [PR]) fit-28 jum; JEW
- Tilfu r-rispons wara u laħqu l-kriterji ta' progressjoni, rispons imħallat, jew ebda rispons, li kien jitlob trattament immunosuppressiv sistemiku miżjud ġdid għal GvHD akuta, U
- Ma kellhom ebda sinjal/sintomu ta' GvHD kronika.

It-tnaqqis gradwali ta' ruxolitinib seta' jseħħ wara l-vista tal-pazjenti fis-56 jum li rrispondew għat-trattament.

Id-demografiċi bażilari u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 54 sena (minn 12 sa 73 sena). L-istudju kien jinkludi 2.9% adolexxenti, 59.2% irġiel u 68.9% pazjenti bojod. Il-maġġoranza tal-pazjenti msieħba kellhom ġa mard malinn.

Is-severità ta' GvHD akuta kienet ta' grad II f'34% u 34%, grad III f'46% u 47%, u grad IV f'20% u 19% tal-gruppi mogħtija ruxolitinib u BAT, rispettivament.

Ir-raġunijiet għala kien hemm rispons insuffiċjenti fil-pazjenti għall-kortikosterojdi fil-gruppi mogħtija ruxolitinib u BAT kienu i) inkapaċità li jinkiseb rispons wara sebat ijiem ta' trattament b'kortikosterojdi (46.8% u 40.6%, ripsettivament), ii) inkapaċità li jinkiseb rispons wara tnaqqis gradwali tal-kortikosterjodi (30.5% u 31.6%, rispettivament) jew iii) progressjoni tal-marda wara tlitt ijiem ta' trattament (22.7% u 27.7%, rispettivament).

Fost il-pazjenti kollha, l-aktar organi komuni involuti f'GvHD akuta kienu l-ġilda (54.0%) u l-passaġġ gastrointestinali ta' isfel (68.3%). Kien hemm aktar pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib li kellhom GvHD akuta li tinvolvi l-ġilda (60.4%) u l-fwied (23.4%), imqabbel ma' dawk fil-grupp ta' BAT (ġilda: 47.7% u fwied: 16.1%).

L-aktar terapiji sistemiċi frekwenti użati qabel ma kien hemm GvHD akuta kienu kortikosterojdi+CNIs (49.4% fil-grupp mogħti ruxolitinib u 49.0% fil-grupp ta' BAT).

L-endpoint primarju kien ir-rata ta' rispons globali (ORR) fit-28 jum, imfissra bħala l-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp b'rispons sħiħ (CR) jew b'rispons parzjali (PR) mingħajr il-bżonn ta' terapiji sistemiċi oħrajn f'każ ta' progressjoni bikrija, rispons imħallat jew nuqqas ta' rispons skont l-evalwazzjoni tal-investigatur abbażi tal-kriterji ta' Harris et al. (2016).

L-endpoint ewlieni sekondarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu CR jew PR fit-28 jum u żammew CR jew PR sas-56 jum.

REACH2 laħaq l-għan primarju tiegħu. L-ORR fit-28 jum tat-trattament kienet ogħla fil-grupp mogħti ruxolitinib (62.3%) imqabbel mal-grupp ta' BAT (39.4%). Kien hemm differenza qawwija statistikament bejn il-gruppi ta' trattament (test Cochrane-Mantel-Haenszel stratifikat p<0.0001, żewġ naħat, OR: 2.64; 95% CI: 1.65, 4.22).

Kien hemm ukoll proporzjon ogħla ta' dawk li rrispondew b'mod sħiħ fil-grupp mogħti ruxolitinib (34.4%) imqabbel mal-grupp ta' BAT (19.4%).

L-ORR fit-28 jum kienet ta' 76% f'każ ta' GvHD grad II, 56% f'każ ta' GvHD grad III, u 53% f'każ ta' GvHD grad IV fil-grupp mogħti ruxolitinib, u 51% f'każ ta' GvHD grad II, 38% f'każ ta' GvHD grad III, u 23% f'każ ta' GvHD grad IV fil-grupp ta' BAT.

Fost dawk li ma rrispondewx sat-28 jum fil-gruppi ta' ruxolitinib u BAT, 2.6% u 8.4% kellhom progressjoni fil-marda, rispettivament.

Ir-riżultati kollha huma ppreżentati f'Tabella 11.

Tabella 11 Rata ta' Rispons globali fit-28 jum f'REACH2

	Ruxolitinib N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Rispons globali	96 (62.3)	54.2, 70.0	61 (39.4)	31.6, 47.5
OR (95% CI)	2.64 (1.65,4.22)			
valur-p (2 naħat)	p <0.0001			
Rispons sħiħ	53 (34.4)		30 (19.4)	
Rispons parzjali	43 (27.9)		31 (20.0)	

L-istudju laħaq l-endpoint sekondarju ewlieni msejjes fuq analiżi tad-*data* primarja. ORR miżmuma fis-56 jum kienet ta' 39.6% (95% CI: 31.8, 47.8) fil-grupp mogħti ruxolitinib u 21.9% (95% CI: 15.7, 29.3) fil-grupp ta' BAT. Kien hemm differenza qawwija statistikament bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament (OR: 2.38; 95% CI: 1.43, 3.94; p=0.0007). Il-proporzjon ta' pazjenti b'CR kien ta' 26.6% fil-grupp mogħti ruxolitinib kontra 16.1% fil-grupp ta' BAT. B'kollox, 49 pazjent (31.6%) magħżulin oriġinarjament għal għarrieda fil-grupp ta' BAT għaddew għall-grupp ta' ruxolitinib.

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant kronika
F'REACH3, 329 pazjenti b'kortikosterojdi-refrattorji moderati jew gravi, pazjenti b'GvHD kronika ntgħażlu għal għarrieda 1:1 biex jingħataw ruxolitinib jew BAT. Il-pazjenti ntgħażlu skont il-gravità ta' GvHD kronika fil-mument tar-randomizzazzjoni. Ir-refrattorità tal-kortikosterojdi kienet iddeterminata skont meta l-pazjenti ma rnexxilhomx jiksbu rispons jew urew progressjoni wara sebat ijiem, jew il-marda ppersistiet għal 4 ġimgħat jew ma rnexxilhomx inaqqsu gradwalment il-kortikosterojdi għal darbtejn.

BAT intgħażlet mill-investigatur abbażi tal-pazjenti individwali u kienet tinkludi extracorporeal photopheresis (ECP), doża baxxa ta' methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), inibituri mTOR (everolimus jew sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib, jew ibrutinib.

Barra ruxolitinib jew BAT, il-pazjenti setgħu jirċievu trattament supportiv b'rabta mat-trapjant standard taċ-ċellula staminali alloġenika li kienet tinkludi prodotti mediċinali antiinfettivi u sapport ta' trasfużjoni. L-użu kontinwu ta' kortikosterojdi u CNIs bħalma huma cyclosporine jew tacrolimus u terapiji kortikosterojdi topiċi jew inalati setgħu jseħħu skont il-linji gwida tal-istituzzjoni.

Pazjenti li kienu diġà rċevew trattament sistemiku wieħed minbarra l-kortikosterojdi u/jew CNI għal GvHD kronika kienu eliġibbli biex ikunu inklużi fl-istudju. Barra minn kortikosterojdi u CNI, kien permess li jekk kien jintuża minn qabel prodott mediċinali sistemiku għal GvHD kronika seta' jitkompla biss jekk użat għal profilassi ta' GvHD kronika (i.e. li bdiet qabel id-dijanjosi ta' GvHD kronika) skont il-prattika mediċinali komuni.

Pazjenti fuq BAT setgħu jgħaddu għal ruxolitinib fil-169 jum u wara minħabba l-progressjoni tal-marda, rispons imħallat, jew rispons mhux mibdul, minħabba tossiċità b'BAT, jew minħabba episodju mill-ġdid ta' GvHD kronika.

L-effikaċja f'pazjenti li għaddew minn GvHD attiva akuta għal GvHD kronika mingħajr ma tnaqqsu gradwalment il-kortikosterojdi u kwalunkwe trattament sistemiku mhijiex magħrufa. L-effikaċja f'GvHD akuta jew kronika wara infużjoni ta' donazzjoni ta' limfoċiti (DLI) u f'pazjenti li ma ttollerawx trattament bl-isterojdi mhijiex magħrufa.

It-tnaqqis gradwalment ta' ruxolitinib seta' jseħħ wara l-viżta tal-pazjent fil-169 jum.

Id-demografiċi bażilari u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 49 sena (minn 12 sa 76 sena). L-istudju kien jinkludi 3.6% adolexxenti, 61.1% irġiel u 75.4% pazjenti bojod. Il-maġġoranza tal-pazjenti msieħba kellhom ġa mard malinn.

Is-severità meta saret id-dijanjosi ta' GvHD kronika b'kortikosterojdi-refrattorji kienet ibbilanċjata bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, b'41% u 45% moderata, u 59% u 55% gravi, fil-gruppi ta' ruxolitinib u BAT, rispettivament.

Ir-rispons insuffiċjenti tal-pazjenti għall-kortikosterojdi fil-grupp mogħti ruxolitinib u BAT kien ikkaratterizzat bi i) nuqqas ta' rispons jew progressjoni tal-marda wara trattament b'kortikosterojdi għal mill-inqas sebat ijiem b'ammont ekwivalenti għal 1 mg/kg/jum prednisone (37.6% u 44.5%, rispettivament), ii) persistenza tal-marda wara 4 ġimgħat b'doża ta' 0.5 mg/kg/jum (35.2% u 25.6%), jew iii) dipendenza għal kortikosterojdi (27.3% u 29.9%, rispettivament).

Fost il-pazjenti kollha, 73% u 45% kellhom involvement tal-ġilda u l-pulmun fil-grupp mogħti ruxolitinib, imqabbel ma' 69% u 41% fil-grupp ta' BAT.

L-aktar terapiji sistemiċi frekwenti użati qabel ma kien hemm GvHD akuta kienu kortikosterojdi biss (43% fil-grupp mogħti ruxolitinib u 49% fil-grupp ta' BAT) u kortikosterojdi+CNIs (41% tal-pazjenti fil-grupp mogħti ruxolitinib u 42% fil-grupp ta' BAT).

L-endpoint primarju kien ORR fil-169 jum, imfisser bħala l-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp b'CR jew PR mingħajr il-bżonn ta' terapiji sistemiċi oħrajn f'każ ta' progressjoni bikrija, rispons imħallat jew nuqqas ta' rispons skont l-evalwazzjoni tal-investigatur abbażi tal-kriterji tan-National Institutes of Health (NIH).

Endpoint sekondarju ewlieni kien in-nuqqas ta' sopravivenza mingħajr falliment (FFS), jiġifieri żmien kompost sal-endpoint tal-episodju, li jinkludi l-aktar episodji bikrija milli ġejjin: i) ir-rikaduta jew ir-rikorrenza tal-marda mtaħħta jew mewt minħabba l-marda mtaħħta, ii) mortalità mingħajr rikaduta, jew iii) iż-żieda jew it-tnedija ta' terapija sistemika oħra għal GvHD kronika.

REACH3 laħaq l-għan primarju tiegħu. Meta saret analiżi tad-*data* primarja (data tad-*data* cut-off: 08-Mejju-2020), l-ORR fl-24 ġimgħa kienet ogħla fil-grupp mogħti ruxolitinib (49.7%) imqabbel mal-grupp ta' BAT (25.6%). Kien hemm differenza qawwija statistikament bejn il-gruppi ta' trattament (test Cochrane-Mantel-Haenszel stratifikat p<0.0001, żewġ naħat, OR: 2.99; 95% CI: 1.86, 4.80). Ir-riżultati jinsabu f'Tabella 12.

Fost dawk li ma rrispondewx sal-169 jum fil-gruppi ta' ruxolitinib u BAT, 2.4% u 12.8% kellhom progressjoni tal-marda, rispettivament.

Tabella 12 Rata ta' rispons globali sal-169 jum f'REACH3

	Ruxolitinib N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Rispons globali	82 (49.7)	41.8, 57.6	42 (25.6)	19.1, 33.0
OR (95% CI)	2.99 (1.86, 4.80)			
valur-p (2 naħat)	p<0.0001			
Rispons sħiħ	11 (6.7)		5 (3.0)	
Rispons parzjali	71 (43.0)		37 (22.6)	

L-endpoint sekondarju ewlieni, FES, wera tnaqqis sinifikanti statistikament fir-riskju ta' 63% għal ruxolitinib kontra BAT (HR: 0.370; 95% CI: 0.268, 0.510, p<0.0001). Fis-6 xahar, il-maġġoranza tal-episodji ta' FES kienu "żieda jew tnedija ta' terapija sistemika oħra għal cGvHD" (il-probabbiltà ta' episodju bħal dan kien ta' 13.4% vs 48.5% għall-gruppi mogħtija ruxolitinib u BAT, rispettivament). Ir-riżultati għal "marda b'rikaduta mtaħħta" u mortalità mingħajr rikaduta (NRM) kienu 2.46% vs 2.57% u 9.19% vs 4.46%, fil-gruppi mogħtija ruxolitinib u BAT, rispettivament. Ma dehret ebda differenza fl-inċidenzi miġmugħa bejn il-gruppi ta' trattament meta l-fokus kien biss NRM.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih ruxolitinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' Mf u PV. F'pazjenti pedjatriċi b'GvHD 'il fuq minn sentejn, is-sigurtà u l-effikaċja ta' ruxolitinib twieżnu b'evidenza mill-istudji randomizzati REACH2 u REACH3 f'fażi 3 u bi studji open-label, fost grupp wieħed f'fażi 2 REACH4 u REACH5 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).It-tfassil ta' grupp wieħed ma jiżolax is-sehem ta' ruxolitinib fejn tidħol l-effikaċja b'mod sħiħ.

Il-marda akuta tat-trapjant kontra l-ospitant
F'REACH4, 45 pazjent pedjatriku b'GvHD akuta fi grad II sa IV kienu ttrattati b'ruxolitinib u kortikosterojdi +/– CNIs biex ikunu evalwati s-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetiċi tat-trattament b'ruxolitinib. Il-pazjenti ssieħbu f'4 gruppi skont l-età (Grupp 1 [≥12-il sena sa <18-il sena, N=18],

Grupp 2 [≥6 snin sa <12-il sena, N=12], Grupp 3 [≥sentejn sa <6 snin, N=15] u Grupp 4 [≥28 jum sa <sentejn, N=0]). Id-doża ttestjati kienu ta' 10 mg darbtejn kuljum għal Grupp 1, 5 mg darbtejn kuljum għal Grupp 2 u 4 mg/m^2 darbtejn kuljum għal Grupp 3 u l-pazjenti ngħataw trattament għal 24 ġimgħa jew sakemm ma twaqqafx. Ruxolitinib ngħata jew bħala pillola ta' 5 mg jew bħala kapsula/soluzzjoni orali għal pazjenti pedjatriċi ta' <12-il sena.

Il-pazjenti ssieħbu jew bħala morda bl-isterojdi-refrattorji jew bħala pazjenti li qatt ma ngħataw trattament qabel. Il-pazjenti kienu kkunsidrati li għandhom sterojdi-refrattorji bħala kriterju istituzzjonali jew skont id-deċiżjoni tat-tabib f'każ li l-kriterji istituzzjonali ma kinux disponibbli u ngħataw il-permess li jitqiesu bħala li kienu ġa ngħataw aktar minn trattament sistemiku addizzjonali wieħed għall-GvHD akuta flimkien ma' kortikosterojdi. Il-pazjenti kienu meqjusa li qatt ma ngħataw trattament qabel kemm-il darba qatt ma kienu rċevew trattament sistemiku għall-GvHD akuta (ħlief għal massimu ta' 72 siegħa qabel ma ngħatat terapija sistemika b'kortikosterojdi ta' metilprednisolone jew ekwivalenti wara li feġġet GvHD kronika). Barra ruxolitinib, il-pazjenti ngħataw trattament b'kortikosterojdi sistemiċi u/jew CNI (ċiklosporin jew tacrolimus) u t-terapiji b'kortikosterojdi topiċi kienu permissibbli skont il-linji gwida istituzzjonali. F'REACH4, 40 pazjent (88.9%) ingħataw CNIs konkomitanti. Il-pazjenti setgħu wkoll irċevew trattament supportiv standard għat-trapjant alloġeniku taċ-ċellula steminali li kienet tinkludi prodotti mediċinali anti-infettivi u sapport ta' trasfużjoni. Ruxolitinib kellu jitwaqqaf f'każ ta' nuqqas ta' rispons sat-28 jum ta' trattament kontra GvHD akuta.

Tnaqqis gradwali ta' ruxolitinib kien permess wara l-vista fis-56 jum.

Il-pazjenti rġiel u nisa kienu jammontaw għal 62.2% (n=28) u għal 37.8% (n=17) tal-pazjenti, rispettivament, b'27 pazjent (60.0%) b'tumuri rikorrenti, l-aktar frekwent, lewkimja (26 pazjent, 57.8%). Fost il-45 pazjent pedjatriċi msieħba f'REACH4, 13 (28.9%) kellhom GvHD akuta imma li qatt ma ngħataw trattament qabel u 32 (71.1%) kellhom GvHD akuta bi sterojdi-refrattorji. Fil-linja bażi 64.4% tal-pazjenti kellhom GvHD fi grad II, 26.7% fi grad III u 8.9% fi grad IV.

Ir-rata ta' rispons globali (ORR) fit-28 jum (endpoint tal-effikaċja primarja) f'REACH4 kienet ta' 84.4% (90% CI: 72.8, 92.5) fil-pazjenti kollha, b'CR fi 48.9% tal-pazjenti u b'PR f'35.6% tal-pazjenti. Meta mqabbel mal-qagħda tal-pazjent qabel ma ngħata t-trattament, l-ORR fit-28 jum kien ta' 90.6% fil-pazjenti bi sterojdi refrattorji (SR).

Ir-rata ta' ORR durabbli fis-56 jum (endpoint sekondarju ewlieni) imkejjel skont il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu CR jew PR fit-28 jum u żammew is-CR jew il-PR sas-56 jum) kienet ta' 66.7% fil-pazjenti kollha f'REACH4, u ta' 68.8% fil-pazjenti b'SR.

Il-marda kronika tat-trapjant kontra l-ospitant
F'REACH5, 45 pazjent b'GvHD kronika moderata jew gravi kienu ttrattati b'ruxolitinib u kortikosterojdi +/– CNIs miżjud ma' kortikosterojdi biex ikunu evalwati s-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetiċi tat-trattament b'ruxolitinib. Il-pazjenti ssieħbu f'4 gruppi skont l-età (Grupp 1 [≥12-il sena sa <18-il sena, N=22], Grupp 2 [≥6 snin sa <12-il sena, N=16], Grupp 3 [≥sentejn sa <6 snin, N=7] u Grupp 4 [≥28 jum sa <sentejn, N=0]). Id-doża ttestjati kienu ta' 10 mg darbtejn kuljum għal Grupp 1, 5 mg darbtejn kuljum għal Grupp 2 u 4 mg/m^2 darbtejn kuljum għal Grupp 3 u l-pazjenti ngħataw trattament għal 39 ċiklu/156 ġimgħa jew sakemm ma twaqqafx. Ruxolitinib ngħata jew bħala pillola ta' 5 mg jew bħala soluzzjoni orali għal pazjenti pedjatriċi ta' <12-il sena.

Il-pazjenti ssieħbu jew bħala morda bl-isterojdi-refrattorji jew bħala pazjenti li qatt ma ngħataw trattament qabel. Il-pazjenti kienu kkunsidrati li għandhom sterojdi-refrattorji bħala kriterju istituzzjonali jew skont id-deċiżjoni tat-tabib f'każ li l-kriterji istituzzjonali ma kinux disponibbli u ngħataw il-permess li jitqiesu bħala li kienu ġa ngħataw trattament sistemiku addizzjonali għall-GvHD kronika flimkien ma' kortikosterojdi. Il-pazjenti kienu meqjusa li qatt ma ngħataw trattament qabel kemm-il darba qatt ma kienu rċevew trattament sistemiku għall-GvHD kronika (ħlief għal massimu ta' 72 siegħa qabel ma ngħatat terapija sistemika b'kortikosterojdi ta' metilprednisolone jew ekwivalenti wara li feġġet GvHD kronika). Barra ruxolitinib, il-pazjenti komplew jużaw kortikosterojdi sistemiċi u/jew CNI (ċiklosporin jew tacrolimus) u t-terapiji b'kortikosterojdi topiċi kienu permissibbli skont il-linji gwida istituzzjonali. F'REACH5, 23 pazjent (51.1%) ingħataw CNIs konkomitanti. Il-pazjenti

setgħu wkoll irċevew trattament supportiv standard għat-trapjant alloġeniku taċ-ċellula steminali li kienet tinkludi prodotti mediċinali anti-infettivi u sapport ta' trasfużjoni. Ruxolitinib kellu jitwaqqaf f'każ ta' nuqqas ta' rispons sal-169 jum ta' trattament kontra GvHD kronika.

Tnaqqis gradwali ta' ruxolitinib kien permess wara l-vista fil-169 jum.

Il-pazjenti rġiel u nisa kienu jammontaw għal 64.4% (n=29) u għal 35.6% (n=16) tal-pazjenti, rispettivament, bi 30 pazjent (66.7%) bi storja ta' mard qabel it-trapjant ta' tumuri rikorrenti, l-aktar frekwenti, lewkimja (27 pazjent, 60%).

Fost il-45 pazjent pedjatriċi msieħba f'REACH5, 17 (37.8%) kienu pazjenti b'GvHD kronika li qatt ma ngħataw trattament qabel u 28 (62.2%) kienu pazjenti SR b'GvHD kronika. Il-marda kienet gravi fi 62.2% tal-pazjenti u moderata f'37.8% tal-pazjenti. Wieħed u tletin (68.9%) pazjent kellhom il-ġilda involuta, tmintax (40%) kellhom il-ħalq involut, u erbatax (31.1%) kellhom il-pulmun involut.

L-ORR fil-169 jum (endpoint tal-effikaċja primarja) kienet ta' 40% (90% CI: 27.7, 53.3) fil-pazjenti pedjatriċi kollha f'REACH5, u ta' 39.3% fil-pazjenti b'SR.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ruxolitinib hu kompost ta' klassi 1 fis-Sistema ta' Klassifikazzjoni Bijofarmaċewtika (BCS), b'porużità għolja, solubbiltà għolja u b'karatteristiċi li jinħall malajr. Fi studji kliniċi, ruxolitinib jiġi assorbit b'ħeffa wara li jittieħed mill-ħalq bl-ogħla konċentrazzjoni tal-plażma (C_{max}) tinkiseb sa madwar siegħa wara li tittieħed id-doża. Skont studju dwar il-bilanċ tal-massa fil-bniedem, l-assorbiment mill-ħalq ta' ruxolitinib jew tal-metaboliti ffurmati taħt l-effett *first-pass*, hu ta' 95% jew akbar. Is-C_{max} medju ta' ruxolitinib u l-espożizzjoni totali (AUC) żdiedu proporzjonalment wara l-għoti ta' doża singola ta' bejn 5 sa 200 mg. Ma kienx hemm bidla relevanti klinikament fil-farmakokinetiċi ta' ruxolitinib wara li ngħata ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam. Is-C_{max} medju naqas moderatament (24%) filwaqt li l-medja tal-AUC kważi ma nbidlitx (żieda ta' 4%) meta d-doża ngħatat ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam.

Distribuzzjoni

Il-volum medju tad-distribuzzjoni fi stat stabbli huwa ta' bejn wieħed u ieħor 75 litru f'pazjenti b'MF u b'PV, 67.5 litri f'pazjenti adolexxenti u adulti b'GvHD akuta u 60.9 litri f'pazjenti adolexxenti u adulti b'GvHD kronika. Il-volum medju ta' distribuzzjoni fi stat stabbli hu ta' bejn wieħed u ieħor 30 litru f'pazjenti pedjatriċi b'GvHD akuta jew kronika u bl-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) taħt il-1 m^2. F'konċentrazzjonijiet relevanti klinikament ta' ruxolitinib, it-twaħħil mal-proteini tal-plażma *in vitro* hu ta' madwar 97%, l-aktar minħabba l-albumina. Studju awtoradjografiku tal-ġisem kollu fil-firien wera li ruxolitinib ma jgħaddix mill-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ.

Bijotrasformazzjoni

Ruxolitinib hu fil-biċċa l-kbira tiegħu mmetabolizzat b'CYP3A4 (>50%), bis-sehem ukoll ta' CYP2C9. Il-kompost ewlieni hu l-entità predominanti fil-plażma umana, li jirrappreżenta madwar 60% tal-materjal fiċ-ċirkulazzjoni b'rabta mal-mediċina. Żewġ metaboliti maġġuri u attivi jinsabu fil-plażma li jirrappreżentaw 25% u 11% tal-AUC ewlieni. Dawn il-metaboliti għandhom bejn nofs u wieħed minn ħamsa tal-attività farmakoloġika ewlenija relatata ma' JAK. Is-somma totali tal-metaboliti attivi kollha tikkontribwixxi għal 18% tal-farmakodinamiċità sħiħa ta' ruxolitinib. F'konċentrazzjonijiet relevanti klinikament, ruxolitinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A4 u mhuwiex induttur potenti ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4 skont studji *in vitro*. *Data in vitro* turi li ruxolitinib jista' jinibixxi P-gp u BCRP.

Eliminazzjoni

Ruxolitinib jitneħħa primarjament mill-metaboliżmu. Il-*half-life* medja tal-eliminazzjoni ta' ruxolitinib hi ta’ madwar 3 sigħat. Wara l-għoti ta’ doża singola mill-ħalq ta’ ruxolitinib b’tikketta-[^{14}C] f’pazjenti adulti f’saħħithom, l-eliminazzjoni kienet fil-biċċa l-kbira tagħha mill-metaboliżmu, b’74% tar-radjuattività mneħħija mal-awrina u 22% mal-ippurgar. L-ammont ta’ sustanza ewlenija mhux mibdula kien ta’ anqas minn 1% tar-radjuattività sħiħa eliminata.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Il-proporzjonalità tad-doża dehret fi studji dwar doża singola u multipla.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti tal-età, is-sess jew ir-razza
Abbażi tal-istudji fuq pazjenti f’saħħithom, ma kienx hemm differenzi rilevanti fil-farmakokinetiċi ta’ ruxolitinib fejn jidħlu sess u razza.

Farmakokinetiċi tal-popolazzoni
F’evalwazzjoni tal-farmakokinetiċi fost popolazzjoni ta’ pazjenti b’MF, ma deherx li kien hemm relazzjoni bejn it-tneħħija orali u l-età jew ir-razza tal-pazjenti. It-tneħħija orali mbassra kienet ta’ 17.7 l/h fin-nisa u ta’ 22.1 l/h fl-irġiel, b’varjabbiltà bejn il-pazjenti b’MF ta’ 39%. It-tneħħija kienet ta’ 12.7 l/h f’pazjenti b’PV, b’varjabbiltà bejn il-pazjenti ta’ 42% u ma kien hemm ebda relazzjoni bejn it-tneħħija orali u s-sess, l-età jew ir-razza tal-pazjent, abbażi ta’ evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti b’PV. It-tneħħija kienet ta’ 10.4 l/h f’pazjenti adolexxenti u adulti b’GvHD akuta u ta’ 7.8 l/h f’pazjenti adolexxenti u adulti b’GvHD kronika, b’varjabbiltà bejn il-pazjenti ta’ 49%. F’pazjenti pedjatriċi b’GvHD akuta jew kronika u b’BSA taħt il-1 m^2, it-tneħħija kienet ta’ bejn 6.5 u 7 l/h. Ma kien hemm ebda relazzjoni bejn it-tneħħija orali u s-sess, l-età jew ir-razza tal-pazjent, abbażi tal-evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti b’GvHD. Meta mogħtija doża ta’ 10 mg darbtejn kuljum, l-espożizzjoni żdiedet f’pazjenti b’GvHD b’BSA baxxa. F’suġġetti b’BSA ta’ 1 m^2, 1.25 m^2 u 1.5 m^2, il-medja ta’ espożizzjoni mbassra (AUC) kienet 31%, 22% u 12% rispettivament ogħla milli kienet f’adult tipiku (1.79 m^2).

Popolazzjoni pedjatrika
Il-farmakokinetiċi ta’ ruxolitinib f’pazjenti pedjatriċi <18-il sena b’MF u PV ma ġewx stabbiliti.

Bħalma ġara fil-pazjenti adulti b’GvHD, ruxolitinib kien assorbit malajr wara li ngħata mill-ħalq lil pazjenti pedjatriċi b’GvHD. Id-doża għat-tfal ta’ bejn 6 u 11-il sena ta’ 5 mg darbtejn kuljum laħqet espożizzjoni komparabbli mad-doża ta’ 10 mg mogħtija darbtejn kuljum lil adolexxenti u adulti b’GvHD akuta u kronika, u dan jikkonferma l-metodu ta’ evalwazzjoni mħaddem bħala parti mill-assunzjoni tal-estrapolazzjoni. Fi tfal ta’ bejn sentejn u 5 snin b’GvHD akuta u kronika, il-metodu ta’ evalwazzjoni mħaddem issuġġerixxa doża ta’ 8 mg/m^2 darbtejn kuljum.

Ruxolitinib ma ġiex evalwat f’pazjenti pedjatriċi b’GvHD akuta jew kronika taħt is-sentejn, għaldaqstant il-mudell li jagħmel tajjeb għall-aspetti relatati mal-età f’pazjenti iżgħar intuża sabiex ibassar l-espożizzjoni f’dawn il-pazjenti, abbażi tad-*data* minn pazjenti adulti.

Skont analiżi miġmugħa tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fost pazjenti pedjatriċi b’GvHD akuta jew kronika, it-tneħħija ta’ ruxolitinib tnaqqset b’BSA mnaqqsa. Wara li seħħet il-korrezzjoni meħtieġa minħabba l-effett tal-BSA, fatturi demografiċi oħrajn bħall-età, il-piż tal-ġisem u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhom ebda effett sinjifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta’ ruxolitinib.

Indeboliment tal-kliewi
Il-funzjoni tal-kliewi kienet iddeterminata billi ntużaw kemm il-Modifikazzjoni tad-Dieta f’Mard tal-Kliewi (MDRD) u l-kreatinina mgħoddija mal-awrina. Wara l-għoti ta’ doża singola ta’ 25 mg ruxolitinib, l-espożizzjoni ta’ ruxolitinib kienu jixxiebhu bejn il-pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi u dawk b’funzjoni normali tal-kliewi. Madanakollu, il-valuri tal-plażma AUC tal-metaboliti

ta’ ruxolitinib kellhom tendenza jiżdiedu aktar ma tiżdied il-gravità tal-indeboliment tal-kliewi, u żdiedu l-aktar f’pazjenti b’indeboliment gravi tal-kliewi. Mhux magħruf jekk iż-żieda fl-espożizzjoni tal-metaboliti twassalx għal inkwiet dwar is-sigurtà. Bidla fid-doża hija rrakkomandata f’pazjenti b’indeboliment gravi tal-kliewi u b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.2). L-għoti tad-doži dakinhar biss tad-dijalisi jnaqqas l-espożizzjoni tal-metaboliti, imma wkoll l-effett farmakodinamiku b’mod speċjali fil-ġranet ta’ bejn dijalisi u oħra.

Indeboliment tal-fwied
Wara l-għoti ta’ doża singola ta’ 25 mg ruxolitinib f’pazjenti bi gradi differenti ta’ indeboliment tal-fwied l-AUC medju għal ruxolitinib żdied f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif, moderat u gravi b’87%, bi 28% u b’65%, rispettivament, imqabbel ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-fwied. Ma kienx hemm relazzjoni ċara bejn l-AUC u l-livell ta’ indeboliment tal-fwied skont l-iskors Child-Pugh. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali twal f’pazjenti b’indeboliment epatiku mqabbel ma’ kontrolli f’saħħithom (4.1 sa 5.0 sigħat kontra 2.8 sigħat). Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta’ madwar 50% f'każ ta’ pazjenti b’MF u PV b’indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

F’pazjenti b’GvHD b’indeboliment tal-fwied mhux relatat ma’ GvHD, id-doża inizjali ta’ ruxolitinib għandha titnaqqas b’50%.

5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ruxolitinib ġie evalwat fi studji dwar is-sigurtà farmakoloġika, it-tossiċità minħabba dożi ripetuti, il-ġenotossiċità u t-tossiċità riproduttiva u fi studju dwar il-karċinoġeneticità. L-organi mmirati assoċjati mal-azzjoni farmakoloġika ta’ ruxolitinib fi studji dwar dożi ripetuti jinkludu l-mudullun, id-demm periferali u t-tessuti limfatiċi. Infezzjonijiet ġeneralment assoċjati ma’ immunosuppressjoni kienu nnutati fil-klieb. Tnaqqis avvers fil-pressjoni tad-demm flimkien ma’ żidiet fir-rata tal-qalb kienu nnutati fi studju ta’ telemetrija fil-klieb, u kien innutat tnaqqis avvers fil-volum ta’ minuti waqt studju respiratorju fil-firien. Il-marġini (skont C_{max} liberu) fil-livell mhux avvers fi studji dwar il-klieb u l-firien kienu ta’ 15.7 drabi akbar u 10.4 drabi akbar, rispettivament, mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin ta’ 25 mg darbtejn kuljum. Ma dehru l-ebda effetti fl-evalwazzjoni tal-effetti newrofarmakoloġiċi ta’ ruxolitinib.

Fi studju fost firien mhux adulti, l-għoti ta’ ruxolitinib wassal biex ikun hemm effetti fuq it-tkabbir u l-qisien tal-għadam. Kien osservat tnaqqis fit-tkabbir tal-għadam b’dożi ta’ ≥5 mg/kg/jum meta t-trattament inbeda fis-7 jum wara t-twelid (imqabbel ma’ tarbija tat-twelid umana) u ta’ ≥15 mg/kg/jum meta t-trattament beda fl-14 jew il-21 jum wara t-twelid (imqabbel ma’ tarbija umana ta’ bejn sena u 3 snin). Kienu osservati ksur u tmiem tal-firien b’dożi ta’≥30 mg/kg/jum meta t-trattament inbeda fis-7 jum. Skont AUC li ma jeħilx, l-espożizzjoni f’NOAEL (livell ta’ ebda effett avvers osservat) f’firien mhux adulti sa mis-7 jum wara t-twelid kienet ta’ 0.3 drabi aktar minn dik ta’ pazjenti adulti mogħtija 25 mg darbtejn kuljum, filwaqt li kien hemm tnaqqis fit-tkabbir u l-ksur tal-għadam f’espożizzjonijiet li kienu 1.5 drabi u 13-il darba minn dik ta’ pazjenti adulti mogħtija 25 mg darbtejn kuljum, rispettivament. L-effetti kienu ġeneralment aktar gravi meta l-mediċina ngħatat aktar kmieni fil-perjodu ta’ wara t-twelid. Minbarra l-iżvilupp tal-għadam, l-effetti ta’ ruxolitinib f’firien mhux adulti kienu l-istess bħal dawk f’firien adulti. Il-firien mhux adulti huma aktar sensittivi għat-tossiċità ta’ ruxolitinib mill-firien adulti.

Ruxolitinib naqqas il-piż tal-fetu u żied il-korrimenti wara l-impjantazzjoni waqt studji fost l-annimali. Ma kienx hemm evidenza ta' effett teratoġeniku f'firien u fniek. Madanakollu, il-marġini tal-espożizzjoni mqabbla mal-ogħla doża klinika kienu baxxi u r-riżultati għaldaqstant għandhom relevanza limitata għall-bnedmin. Ma dehru l-ebda effetti fuq il-fertilità. Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, kienu osservati perjodu ħarira itwal ta’ tqala, tnaqqis fl-għadd ta’ siti ta’ impjantazzjoni, u tnaqqis fin-numru ta’ ġriewi mwielda. Fost il-ġriewi, kienu osservati tnaqqis medju fil-piż inizjali tal-ġisem u perjodu qasir li matulu kien hemm tnaqqis fil-piż mejdu tal-ġisem. Fost il-firien ireddgħu, ruxolitinib u/jew il-metaboliti tiegħu għaddew fil-ħalib b’konċentrazzjoni li kienet 13-il darba ogħla minn dik tal-konċentrazzjoni fil-plażma tal-omm. Ruxolitinib ma kienx mutoġeniku jew klastoġeniku. Ruxolitinib ma kienx karċinoġeniku fil-mudell transġeniku tal-ġurdien Tg.rasH2.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta’ eċċipjenti

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Povidone K-30
Sodium starch glycolate
Hydroxypropylcellulose
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih

Pakketti b’folji tal-PVC/PCTFE/PVC-Aluminju jew folji ta’ doża waħda perforati.

- Daqsijiet tal-pakkett li fihom 14, 20, 56 jew 196 pillola jew pakketti multipli li fihom 168 (3 pakketti ta’ 56) pillola f’folji.
- Daqsijiet tal-pakkett li fihom 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 jew 196 × 1 pillola jew pakketti multipli li fihom 168 × 1 (3 pakketti ta’ 56 × 1) pillola f’folji ta’ doża waħda perforati.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
EU/1/26/2076/001
EU/1/26/2076/002
EU/1/26/2076/003
EU/1/26/2076/004

EU/1/26/2076/005
EU/1/26/2076/006
EU/1/26/2076/007
EU/1/26/2076/008
EU/1/26/2076/009
EU/1/26/2076/010

Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
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 pilloli
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 pilloli
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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA B'PAKKETT WIEĦED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

14-il pillola
20 pillola
56 pillola
196 pillola
14 × 1-il pillola
20 × 1 pillola
56 × 1 pillola
196 × 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

Pakkett b'ħafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pillola.
Pakkett b'ħafna: 168 × 1 (3 pakketti ta' 56 × 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT TAL-PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.
56 × 1 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/007 56 pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 5 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

Tne
Tli
Erb
Ħam
Ġim
Sib
Ħad





TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA B'PAKKETT WIEĦED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

14-il pillola
20 pillola
56 pillola
196 pillola
14 × 1-il pillola
20 × 1 pillola
56 × 1 pillola
196 × 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

Pakkett b'ħafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pillola.
Pakkett b'ħafna: 168 × 1 (3 pakketti ta' 56 × 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT TAL-PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.
56 × 1 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/017 56 pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 10 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

Tne
Tli
Erb
Ħam
Ġim
Sib
Ħad





TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA B'PAKKETT WIEĦED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 15 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

14-il pillola
20 pillola
56 pillola
196 pillola
14 × 1-il pillola
20 × 1 pillola
56 × 1 pillola
196 × 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 15 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

Pakkett b'ħafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pillola.
Pakkett b'ħafna: 168 × 1 (3 pakketti ta' 56 × 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT TAL-PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 15 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.
56 × 1 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/027 56 pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 15 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

Tne
Tli
Erb
Ħam
Ġim
Sib
Ħad





TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA B'PAKKETT WIEĦED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 20 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

14-il pillola
20 pillola
56 pillola
196 pillola
14 × 1-il pillola
20 × 1 pillola
56 × 1 pillola
196 × 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 20 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

Pakkett b'ħafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pillola.
Pakkett b'ħafna: 168 × 1 (3 pakketti ta' 56 × 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT TAL-PAKKETT B'ĦAFNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg pilloli
ruxolitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 20 mg ta' ruxolitinib (bħala hemifumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.
56 × 1 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/26/2076/037 56 pillola (pakkett b'ħafna)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 pillola (pakkett b'ħafna)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxolitinib Zentiva 20 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Zentiva logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

Tne
Tli
Erb
Ħam
Ġim
Sib
Ħad





B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- L-informazzjoni f’dan il-fuljett hija għalik jew għal ibnek jew bintek – imma l-fuljett se juża biss “inti”.

F’dan il-fuljett

1. X’inhu Ruxolitinib Zentiva u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Ruxolitinib Zentiva
3. Kif għandek tieħu Ruxolitinib Zentiva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ruxolitinib Zentiva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X’inhu Ruxolitinib Zentiva u għalxiex jintuża

Ruxolitinib Zentiva fih is-sustanza attiva ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva jintuża sabiex jittratta pazjenti adulti b’milsa mkabbra jew b’sintomi marbuta ma’ mjelofibrożi, forma rari ta’ kanċer tad-demm.

Ruxolitinib Zentiva jintuża wkoll sabiex jittratta pazjenti adulti b’poliċitemija vera li jkunu reżistenti jew intolleranti għal hydroxyurea.

Ruxolitinib Zentiva juntuża wkoll għal:
- tfal li għandhom 28 jum u akbar u adulti bil-marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD).
- tfal li għandhom 6 xhur u akbar u adulti b’GvHD kronika.

Hemm żewġ forom ta’ GvHD: forma bikrija msejħa GvHD akuta li normalment tiżviluppa kmieni wara t-trapjant u tista’ taffettwa l-ġilda, il-fwied u l-passaġġ gastrointestinali, u forma msejħa GvHD kronika, li tiżviluppa aktar tard, normalment minn ġimgħat sa xhur wara t-trapjant. Kważi kull organu jista’ jiġi affettwat minn GvHD kronika.

Kif jaħdem Ruxolitinib Zentiva

Waħda mill-karatteristiċi ta’ mjelofibrożi hi t-tkabbir tal-milsa. Il-mjelofibrożi hi disturb tal-mudullun, fejn il-mudullun jinbidel fil-merk tal-ferita. Il-mudullun mhux normali ma jkunx jista jipproduċi aktar biżżejjed ċelluli normali tad-demm u bħala riżultat il-milsa tikber mhux ħażin. Billi jimblokka l-azzjoni ta’ ċerti enzimi (imsejħa Kinasi Assoċjat ma’ Janus), Ruxolitinib Zentiva jista’ jnaqqas id-daqs tal-milsa f’pazjenti b’mjelofibrożi u jserraħ lil dak li jkun minn sintomi bħalma huma deni, għaraq billejl, uġigħ fl-għadam u telf tal-piż f’pazjenti bi mjelofibrożi. Ruxolitinib Zentiva jista’ jgħinek tnaqqas ir-riskju ta’ kumplikazzjonijiet tad-demm jew vaskulari serji.

Poliċitemija vera hija disturb tal-mudullun, fejn il-mudullun jipproduċi wisq ċelluli ħomor tad-demm. Id-demm jeħxien bħala riżultat taż-żieda fiċ-ċelluli ħomor tad-demm. Ruxolitinib Zentiva jista' jtaffi s-sintomi u jnaqqas id-daqs tal-milsa u l-volum taċ-ċelluli ħomor prodotti f'pazjenti b'poliċitemija vera billi jimblokka b'mod selettiv enzimi msejħa Janus Associated Kinases (JAK1 u JAK2), sabiex b'hekk potenzjalment inaqqas ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet vaskulari jew tad-demm serji.

Il-marda tat-trapjant kontra l-ospitant hija kumplikazzjoni li tinħoloq wara trapjant meta ċelluli speċifiċi (iċ-ċelluli T) fit-trapjant tad-donatur (eż. mudullun) ma jintlaqax miċ-ċelluli/organi tal-ospitant u jattakkawhom. Billi jkunu mblukkati b'mod selettiv l-enzimi msejħin Janus Associated Kinases (JAK1 u JAK2), Ruxolitinib Zentiva jnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-forom akuta u kronika tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant li twassal għal titjib tal-marda u s-sopravivenza taċ-ċelluli trapjantati.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Ruxolitinib Zentiva jew għala din il-mediċina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Ruxolitinib Zentiva

Imxi sew mal-istruzzjonijiet li tak it-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali li hemm f'dan il-fuljett.

Tiħux Ruxolitinib Zentiva
- jekk inti allerġiku għal ruxolitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila jew qed tredda' (ara sezzjoni 2 "Tqala, treddigħ u kontraċezzjoni").

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Ruxolitinib Zentiva jekk:
- għandek xi infezzjonijiet. Jista' jkun hemm bżonn li tittratta l-infezzjoni li għandek qabel tibda tieħu Ruxolitinib Zentiva.
- qatt kellek it-tuberkulosi jew jekk ġejt f'kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi jew kwalunkwe infezzjoni oħra.
- qatt kellek l-epatite B.
- għandek problemi fil-kliewi jew għandek jew qatt kellek problemi fil-fwied għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik doża differenti ta' Ruxolitinib Zentiva.
- qatt kellek kanċer, b'mod partikulari kanċer tal-ġilda.
- għandek jew qatt kellek problemi tal-qalb.
- għandek 65 sena jew aktar. Pazjenti li għandhom 65 sena u aktar jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' problemi tal-qalb, fosthom attakk tal-qalb, u xi tipi ta' kanċers.
- tpejjep jew kont tpejjep qabel.

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek matul it-trattament tiegħek b'Ruxolitinib Zentiva jekk:
- tesperjenza deni, irjieħat jew sintomi ta' infezzjonijiet oħrajn.
- tesperjenza sogħla kronika bi bżieq imċappas bid-demm, deni, għaraq bil-lejl u telf ta' piż (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tuberkulosi).
- għandek xi sintomu minn dawn li ġejjin jew jekk xi ħadd viċin tiegħek jinnota li għandek xi sintomi minn dawn: konfużjoni jew diffikultà biex taħseb, telf tal-bilanċ jew diffikultà biex timxi, guffaġni, diffikultà biex titkellem, nuqqas ta' saħħa jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, vista mċajpra u/jew telf tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni serja fil-moħħ u t-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi aktar testijiet u segwitu.
- tiżviluppa xi raxx tal-ġilda bl-infafet (dawn huma sinjali ta' ħruq ta' Sant'Antnin).
- għandek xi bidliet fil-ġilda. Dan jista' jirrikjedi osservazzjoni ulterjuri, minħabba li ġew irrapportati ċerti tipi ta' kanċer tal-ġilda (non-melanoma).
- f'daqqa waħda tesperjenza qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġigħ f'sidrek jew uġigħ in-naħa ta' fuq ta' dahrek, nefħa f'riġlejk jew f'dirgħajk, uġigħ jew sensibbiltà f'riġlejk,

jew ħmura jew telf ta' kulur f'riġlejk jew f'dirgħajk minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli fil-vini.

Tfal u adolexxenti
Din il-mediċina mhix maħsuba għall-użu fi tfal jew adolexxenti ta' età anqas minn 18-il sena, li għandhom il-marda tal-mjelofibrożi jew tal-poliċitemija vera peress li ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Għat-trattament tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant, ruxolitinib jista' jintuża f'pazjenti b'età minn 28 jum 'il fuq. Il-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli sħaħ għandhom jużaw għamla farmaċewtika differenti xierqa għall-età tagħhom. Jistgħu jkunu disponibbli mediċini oħra li fihom ruxolitinib bħala soluzzjoni orali.

Mediċini oħra u Ruxolitinib Zentiva

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Waqt li qed tieħu Ruxolitinib Zentiva m'għandek qatt tibda tieħu mediċina ġdida mingħajr qabel ma tiċċekkja l-ewwel mat-tabib li kitiblek Ruxolitinib Zentiva. Dan jinkludi mediċini b'riċetta, mediċina mhux b'riċetta u mediċini mill-ħxejjex jew alternattivi.

Hu mill-aktar importanti li ssemmi l-mediċini li fihom xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin, minħabba li t-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Ruxolitinib Zentiva:
- Xi mediċini użati għat-trattament ta' infezzjonijiet:
  - mediċini użati biex wieħed jittratta l-mard tal-moffa (bħalma huma ketoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole u voriconazole).
  - antibijotiċi użati biex wieħed jittratta infezzjonijiet batteriċi (bħalma huma clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, jew erythromycin).
  - mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet virali, li jinkludu infezzjoni tal-HIV/AIDS (bħalma huma amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).
  - mediċini biex jittrattaw l-epatite Ċ (boceprevir, telaprevir).
- Mediċina biex tittratta d-dipressjoni (nefazodone).
- Mediċini biex jittrattaw pressjoni għolja (ipertensjoni) u tagħfis, toqol jew uġigħ fis-sider (anġina pettorali kronika) (mibefradil jew diltiazem).
- Mediċina biex tittratta l-aċdu fl-istonku (cimetidine).
- Mediċina biex tittratta l-mard tal-qalb (avasimibe).
- Mediċini użati biex iwaqqfu l-aċċessjonijiet (phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital u antiepilettiċi oħrajn).
- Mediċini użati biex jittrattaw it-tuberkolożi (TB) (rifabutin jew rifampicin).
- Prodott mill-ħxejjex użat biex jittratta d-dipressjoni (St. John's wort (*Hypericum perforatum*)).

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk m'intix ċert jekk dan t'hawn fuq japplikax għalik.

Tqala, treddigħ u kontraċezzjoni

Tqala
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Tiħux Ruxolitinib Zentiva waqt it-tqala (ara sezzjoni 2 "Tiħux Ruxolitinib Zentiva").

Treddigħ
- Treddax waqt li qed tieħu Ruxolitinib Zentiva (ara sezzjoni 2 "Tiħux Ruxolitinib Zentiva"). Itlob il-parir tat-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni
- It-teħid ta’ Ruxolitinib Zentiva mhux irrakkomandat għan-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. Tkellem mat-tabib tiegħek dwar kif għandek tuża l-kontraċezzjoni kif jixraq biex tevita li toħroġ tqila waqt it-trattament b’Ruxolitinib Zentiva.
- Tkellem mat-tabib tiegħek jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tuża Ruxolitinib Zentiva.

Sewqan u tħaddim ta’ magni
Jekk tħossok stordut wara li tieħu Ruxolitinib Zentiva, issuqx jew tħaddem magni.

Ruxolitinib Zentiva fih il-lattosju u s-sodju

Ruxolitinib Zentiva fih il-lattosju. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta’ sodju (23 mg) f’kull pillola, jiġifier essenzjalment ‘ħieles mis-sodju’.

3. Kif għandek tieħu Ruxolitinib Zentiva

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Qabel ma tibda t-trattament b’Ruxolitinib Zentiva u waqt it-trattament, it-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm biex isib l-aħjar doża, biex jara kif qed tirrispondi għat-trattament u jekk Ruxolitinib Zentiva hux qed ikollu xi effett mhux mixtieq. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jaġġusta d-doża jew iwaqqaf it-trattament. It-tabib tiegħek se jiċċekkjak bir-reqqa biex jara hemmx sinjali jew sintomi ta’ infezzjoni qabel ma jinbeda t-trattament b’Ruxolitinib Zentiva u waqtu.

Mjelofibrożi
- Adulti: Id-doża inizjali rrakkomandata hija ta’ 5 sa 20 mg darbtejn kuljum. L-ogħla doża hi ta’ 25 mg darbtejn kuljum.

Poliċitemija vera
- Adulti: Id-doża inizjali rrakkomandata hija ta’ 10 mg darbtejn kuljum. L-ogħla doża hi ta’ 25 mg darbtejn kuljum.

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant akuta u kronika
- Tfal minn 6 snin sa anqas minn 12-il sena: Id-doża inizjali rrakkomandata hija ta’ 5 mg darbtejn kuljum.
- Tfal minn 12-il sena ’l fuq u adulti: Id-doża inizjali rrakkomandata hija ta’ 10 mg darbtejn kuljum.

Jistgħu jkunu disponibbli mediċini oħra li fihom ruxolitinib fil-forma ta’ soluzzjoni orali għal tfal ta’ inqas minn 6 snin u għal pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu pillola sħiħa.

Inti għandek tieħu Ruxolitinib Zentiva kuljum fl-istess ħin, mal-ikel jew waħdu.

It-tabib tiegħek dejjem se jgħidlek eżattament kemm il-pillola ta’ Ruxolitinib Zentiva għandek tieħu.

Għandek tibqa’ tuża Ruxolitinib Zentiva sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Ruxolitinib Zentiva aktar milli suppost
Jekk bi żball tieħu aktar Ruxolitinib Zentiva milli jkun kitiblek it-tabib, ikkuntattja t-tabib jew l-ispiżjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tieħu Ruxolitinib Zentiva
Jekk tinsa tieħu Ruxolitinib Zentiva sempliċiment ħu d-doża li jkun imissek meta suppost. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ħafna mill-effetti sekondarji ta' Ruxolitinib Zentiva huma bejn ħfief u moderati u normalment jitilqu wara ftit jiem jew ftit ġimgħat wara t-trattament.

Mjelofibroży u poliċitemija vera

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

Fittex għajnuna medika minnufih qabel ma tieħu d-doża skedata li jmissek jekk tesperjenza l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda fost 10):
- kull sinjal ta' fsada fl-istonku jew l-imsaren, bħalma huma li tgħaddi ppurgar iswed jew imċappas bid-demm, jew tirremetti d-demm
- tbenġil u/jew fsada bla mistenni, għeja mhux tas-soltu, qtugħ ta' nifs inti u tagħmel l-eżerċizzju jew meta tkun mistrieħ, ġilda bajda mhux tas-soltu, jew infezzjonijiet ta' spiss – sintomi possibbli ta' disturb fid-demm
- raxx fil-ġilda bl-infafet u l-uġigħ – sintomi possibbli ta' ħruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*)
- deni, irjiħat jew sintomi oħrajn ta' infezzjonijiet
- livell baxx taċ-ċelluli l-ħomor tad-demm (*anemija*), livell baxx taċ-ċelluli l-bojod tad-demm (*newtropenija*) jew livell baxx tal-plejtlits (*trombożitopenija*)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda fost 10):
- kull sinjal ta' emorraġija fil-moħħ, bħalma huma tibdil f'daqqa tal-livell ta' konoxxenza, uġigħ ta' ras persistenti, tirżiħ, tingiż, dgħufija jew paraliżi

Effetti sekondarji
Effetti sekondarji oħrajn possibbli jinkludu l-lista li ġejja hawn taħt. Jekk tesperjenza dawn l-effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- livell għoli ta' kolesterol jew xaħam fid-demm *(ipertrigliċeridemija)*
- riżultati mhux normali tal-funzjoni tal-fwied
- sturdament
- uġigħ ta' ras
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- żieda fil-piż
- deni, sogħla, diffikultà jew uġigħ biex tieħu n-nifs, tħarħir, uġigħ fis-sider meta tieħu n-nifs – sintomi possibbli ta' pulmonite
- stitikezza
- pressjoni għolja fid-demm (*ipertensjoni*), li tista' tkun ukoll il-kawża ta' sturdament u wġigħ ta' ras
- livell għoli ta' lipasi fid-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- għadd imnaqqas tat-tliet tipi kollha ta' ċelluli tad-demm: ċelluli ħomor tad-demm, ċelluli bojod tad-demm, u plejtlits (*pankitopenija*)
- tgħaddi l-gass spiss (*gass*)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):
- tuberkulosi
- rikorrenza tal-infezzjoni tal-epatite B (li tista' tikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn, awrina kannella skura, uġigħ fin-naħa tal-lemin tal-istonku, deni u dardir jew rimettar)

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD)

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

Fittex għajnuna medika minnufih qabel ma tieħu d-doża skedata li jmissek jekk tesperjenza l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda fost 10):
- sinjali ta' infezzjonijiet b'deni assoċjat ma':
  - uġigħ fil-muskolu, ħmura fil-ġilda, u/jew diffikultà biex tieħu n-nifs (*infezzjoni biċ-ċitomegalovirus*)
  - uġigħ meta tgħaddi l-awrina (infezzjoni fil-passaġġ urinarju)
  - rata mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb, konfużjoni u teħid tan-nifs b'għaġla (sepsis, li hi kondizzjoni assoċjata ma' infezzjoni u infjammazzjoni mifruxa)
- infezzjonijiet frekwenti, deni, dehxiet ta' bard, griżmejn ħomor jew ulċeri fil-ħalq
- fsada jew tbenġil spontanji – sintomi possibbli ta' trombokitopenija li tiġi minħaba livelli baxxi ta' plejtlits

Effetti sekondarji oħrajn

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda fost 10):
- uġigħ ta' ras
- pressjoni għolja (*ipertensjoni*)
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm li jinkludu:
  - livell għoli ta' lipasi u/jew ta' amilasi
  - livell għoli ta' kolesterol
  - funzjoni mhux normali tal-fwied
  - żieda fil-livell ta' enzimi fil-muskolu (żieda tal-kreatina fosfokinasi fid-demm)
  - żieda fil-livell ta' kreatinina, enzima li tista' tindika li l-kliewi tiegħek mhux qed jaħdmu sew
  - livelli baxxi tat-tliet tipi kollha ta' ċelluli tad-demm: ċelluli ħomor tad-demm, ċelluli bojod tad-demm, u plejtlits (*pankitopenija*)
- dardir (nawżja)
- għeja, għeja kbira, ġilda pallida – sintomi possibbli ta' anemija li tiġi minn livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda fost 10):
- deni, uġigħ fil-muskolu, uġigħ jew diffikultà biex tgħaddi l-awrina, sogħla, riħ jew diffikultà biex tieħu n-nifs – sintomi possibbli ta' infezzjoni bil-virus tal-BK
- żieda fil-piż
- stitikezza

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Ruxolitinib Zentiva

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-folja wara "JIS/EXP".

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ruxolitinib Zentiva
Is-sustanza attiva ta' Ruxolitinib Zentiva hi ruxolitinib.
- Kull pillola Ruxolitinib Zentiva tal-5 mg fiha 5 mg ruxolitinib.
- Kull pillola Ruxolitinib Zentiva tal-10 mg fiha 10 mg ruxolitinib.
- Kull pillola Ruxolitinib Zentiva tal-15 mg fiha 15 mg ruxolitinib.
- Kull pillola Ruxolitinib Zentiva tal-20 mg fiha 20 mg ruxolitinib.

Is-sustanzi l-oħra huma: lactose monohydrate; cellulose microcrystalline; povidone K-30; sodium starch glycolate; hydroxypropylcellulose; silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate.

Kif jidher Ruxolitinib Zentiva u l-kontenut tal-pakkett
Il-pilloli Ruxolitinib Zentiva tal-5 mg huma pilloli tondi, bojod għal offwajt b'"5" imbuzzata fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'dijametru ta' madwar 7.5 mm.
Il-pilloli Ruxolitinib Zentiva tal-10 mg huma pilloli tondi, bojod għal offwajt, b'"10" imnaqqxa fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'dijametru ta' madwar 9.3 mm.
Il-pilloli Ruxolitinib Zentiva tal-15 mg huma pilloli bżengulin, bojod għal offwajt, bi "15" imbuzzata fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'wisa' ta' madwar 7 mm u b'tul ta' madwar 15.2 mm.
Il-pilloli Ruxolitinib Zentiva tal-20 mg huma pilloli bżengulin, bojod għal offwajt, b'"20" imbuzzata fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, b'wisa' ta' madwar 7.4 mm u b'tul ta' madwar 16.5 mm.

Il-pilloli Ruxolitinib Zentiva jiġu f'folji tal-PVC/PCTFE/PVC-Aluminju jew f'folji ta' doża waħda perforati.
- Daqsijiet tal-pakkett li fihom 14, 20, 56 jew 196 pillola jew pakketti multipli li fihom 3 kartuniet, li kull waħda fiha 56 pillola f'folji.
- Daqsijiet tal-pakkett li fihom 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 jew 196 × 1 pillola jew pakketti multipli li fihom 168 × 1 (3 pakketti ta' 56 × 1) pillola f'folji ta' doża waħda perforati.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew it-tipi ta' pakketti kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu/