

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 5 mg pilloli
Jakavi 10 mg pilloli
Jakavi 15 mg pilloli
Jakavi 20 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jakavi 5 mg pilloli
Kull pillola fiha 5 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 71.45 mg lattsosju monoidrat.

Jakavi 10 mg pilloli
Kull pillola fiha 10 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 142.90 mg lattsosju monoidrat.

Jakavi 15 mg pilloli
Kull pillola fiha 15 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 214.35 mg lattsosju monoidrat.

Jakavi 20 mg pilloli
Kull pillola fiha 20 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 285.80 mg lattsosju monoidrat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Jakavi 5 mg pilloli
Pilloli tondi kkurvati bojod għal kważi bojod b'dijametru ta' madwar 7.5 mm b'"NVR" imnaqqxa fuq naħa minnhom u "L5" mnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

Jakavi 10 mg pilloli
Pilloli tondi kkurvati bojod għal kważi bojod b'dijametru ta' madwar 9.3 mm b'"NVR" imnaqqxa fuq naħa minnhom u "L10" mnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

Jakavi 15 mg pilloli
Pilloli ġejjin għat-tond bojod għal kważi bojod ta' madwar 15.0 x 7.0 mm b'"NVR" imnaqqxa fuq naħa minnhom u "L15" imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

Jakavi 20 mg pilloli
Pilloli tawwalin bojod għal kważi bojod ta' madwar 16.5 x 7.4 mm b'"NVR" imnaqqxa fuq naħa minnhom u "L20" imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mjelofibrozi (MF)

Jakavi huwa indikat għat-trattament ta' splenomegalija jew sintomi relatati mal-marda f'pazjenti adulti b'mjelofibrozi primarja (magħrufa wkoll bħala mjelofibrozi idjopatika kronika), mjelofibrozi postpolicitemija vera jew mjelofibrozi posttromboċitemija essenzzjali.

Policitemija vera (PV)

Jakavi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'policitemija vera li huma reżistenti jew intolleranti għall-hydroxyurea.

Il-marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD-graft versus host disease)

Jakavi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti minn 12-il sena 'l fuq li għandhom marda akuta tat-trapjant kontra l-ospitant jew marda kronika tat-trapjant kontra l-ospitant li qed jirreaġixxu b'mod mhux xieraq għall-kortikosteroidi jew għal terapiji sistemiki oħrajn (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Qabel ma titnieda t-terapija b'Jakavi, għandu jingħadd l-ammont ta' ċelloli tad-demem sħiħ, li jinkludi l-ammont differenzjat taċ-ċelloli bojod tad-demem.

Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-ammont tad-demem kollu, li jinkludi l-ammont differenzjat taċ-ċelloli bojod tad-demem bejn kull ġimagħejn u 4 ġimgħat sakemm id-dozi ta' Jakavi ma jkunux stabbiliti, u wara skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża inizjali

Id-doża inizjali rakkomandata ta' Jakavi f'mjelofibrozi (MF, *myelofibrosis*) hija bbażata fuq l-ammont ta' plejtlits (ara Tabella 1):

Tabella 1 Dozi inizjali f'mjelofibrozi

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

Id-doża inizjali rakkomandata ta' Jakavi f'policitemija vera (PV) hija ta' 10 mg li tingħata mill-ħalq darbtejn kuljum.

Id-doża inizjali rakkomandata ta' Jakavi f'każ ta' mard akut u kroniku tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD) hija ta' 10 mg li tingħata mill-ħalq kuljum. Jakavi jista' jiżdied mal-użu kontinwu ta' kortikosteroidi u/jew inibituri tal-calcineurin (CNIs).

Tibdil fid-doża

Tista' ssir titrazzjoni tad-doži skont l-effikaċja u s-sigurtà.

Mjelofibrozi u policitemija vera

Jekk l-effikaċja titqies mhux suffiċjenti u l-ammonti tad-demmi huma adegwati, id-doži jistgħu jiżiedu 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/mm³ jew l-ammonti assoluti ta' newtrofili huma anqas minn 500/mm³. F'PV, it-trattament għandu jiġi interrott ukoll meta l-emoglobina tkun taht it-8 g/dl. Wara li l-ammonti tad-demmi jaqbzu dawn il-livelli, wiehed jista' jerga' jibda jagħti mill-ġdid doża ta' 5 mg darbtejn kuljum u jżidha bil-mod il-mod skont monitoraġġ xieraq tal-ammont ta' ċelloli tad-demmi sħiħ, li jinkludi tal-ammont differenzjat ta' ċelloli l-bojod tad-demmi.

Wiehed għandu jikkunsidra li jnaqqas id-doża jekk l-ammont tal-plejtlits jinżel waqt it-trattament kif muri fit-Tabella 2, bil-għan li ma jkunx hemm interruzzjoni tad-doża minhabba tromboċitopenija.

Tabella 2 Rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għal pazjenti b'MF bi tromboċitopenija

	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
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 taht it-12 g/dl u dan it-tnaqqis jiġi rakkomandat jekk l-istess emoglobina tinżel taht 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 tromboċitopenija, newtrogenija, jew b'żieda fit-total ta' bilirubina wara terapija standard ta' support li tinkludi fatturi tat-tkabbir, terapiji antiinfettivi u trasfużjonijiet. Huwa rakkomandat li jitnaqqas il-livell tad-doża targa targa (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 Jakavi meta mogħti f'doża ta' 5 mg darba kuljum, it-trattament għandu jitwaqqaf. F'Tabella 3 issib id-doži rakkomandati ddetaljati li għandhom jingħataw.

Tabella 3 Doži rakkomandati matul it-terapija b'ruxolitinib ghal pazjenti b'GvHD bi tromboċitopenija, newtrogenija jew b'zieda fit-total ta' bilirubina

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

Aggustament 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 sezzjoni 4.5). L-użu flimkien ta' ruxolitinib ma' doži ta' fluconazole akbar minn 200 mg kuljum għandu jiġi evitat.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx il-ħtieġa ta' agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat.

F'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliwi (it-tneħħija tal-creatinine ta' anqas minn 30 ml/min) id-doża rakkomandata skont l-ammont tal-plejtlits għall-pazjenti b'MF għandha titnaqqas b'madwar 50% li trid tingħata darbtejn kuljum. Id-doża inizjali rakkomandata għall-pazjenti b'PV u GvHD li għandhom indeboliment gravi tal-kliwi hija ta' 5 mg darbtejn kuljum. Wiehed għandu josserva mill-qrib il-pazjenti minħabba s-sigurtà u l-effikaċja matul it-trattament b'ruxolitinib.

Teżisti informazzjoni limitata biex wiehed jiddetermina liema għandha tkun l-aħjar doża għal pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD) li qegħdin fuq emodjalizi. Simulazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi bbażati fuq informazzjoni disponibbli f'din il-popolazzjoni tissuggerixxi li d-doża inizjali għal pazjenti ta' MF b'ESRD li qegħdin fuq emodjalizi hi doża waħda ta' 15-20 mg jew żewġ dożi ta' 10 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin, li għandhom jingħataw wara d-dijalizi u dakinhar tal-emodjalizi biss. Doża waħda ta' 15 mg hija rrakkomandata għal pazjenti ta' MF bl-ammont tal-plejtlits ta' bejn 100 000/mm³ u 200 000/mm³. 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/mm³. Id-doži ta' wara (għotja waħda jew żewġ dożi ta' 10 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin) għandhom jingħataw biss fil-ġranet ta' emodjalizi wara kull sessjoni ta' dijaliżi.

Id-doża inizjali rrakkomandata għall-pazjenti ta' PV b'ESRD li qegħdin fuq emodjalizi 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-emodjalizi biss. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet ta' doži 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' doži 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-doži 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. Pazjenti li nstabu b'indeboliment tal-fwied huma u jirċievu ruxolitinib għandu jitkejlilhom l-ammont ta' ċelloli tad-demmi sħiħ, li jinkludi l-ammont differenzjat ta' ċelloli l-bojod, ikun hemm monitoraġġ mill-inqas kull ġimgħa jew ġimagħtejn matul l-ewwel 6 ġimgħat wara t-tneđija tat-terapija b'ruxolitinib u wara kif indikat klinikament malli l-funzjoni tal-fwied u l-ammonti tad-demmi tagħhom ikunu stabbli. Wiehed jista' jagħmel titrazzjoni tad-doża ta' ruxolitinib sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ċitopenija.

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'involvement tal-fwied u b'żieda tat-total ta' bilirubina ta' >3 x ULN, wiehed għandu jiċċekkja l-ammonti tad-demmi aktar ta' spiss minhabba tossiċità u huwa rrakkomandat li titnaqqas id-doża b'livell wiehed.

Pazjenti anzjani (≥65 sena)

Mhumiex irrakkomandati aġġustamenti oħra tad-doża għal pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

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

F'pazjenti pedjatriċi (minn 12-il sena 'l fuq) b'GvHD, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Jakavi huma mwiežna b'evidenza minn studji randomizzati f'fażi 3 REACH2 u REACH3. Id-doża ta' Jakavi għal pazjenti pedjatriċi b'GvHD minn 12-il sena 'l fuq hija l-istess bħal dik tal-adulti. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Jakavi ma g'ewx stabbiliti f'pazjenti li għandhom inqas minn 12-il sena.

Twaqqif tat-trattament

It-trattament tal-MF jew il-PV jista' jitkompla sakemm il-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 titjeb tas-sintomi minn mindu nbdiet it-terapija.

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

F'GvHD, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis gradwali tad-doża ta' Jakavi f'pazjenti li rreaġixxew u wara li waqqfu l-kortikosteroidi. Huwa rrakkomandat tnaqqis ta' 50% tad-doża ta' Jakavi kull xahrejn. Jekk jergħu jidhru sinjali jew sintomi ta' GvHD matul jew waqt il-perjodu tat-tnaqqis gradwali tad-doża ta' Jakavi, għandu jiġi kkunsidrat li jerga' jizdied it-trattament.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Jakavi jittiehed mill-ħalq, mal-ikel jew waħdu.

Jekk doża ma tittidix, il-pazjent m'għandux jiehu doża żejda, iżda għandu jiehu 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 treddiġh.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mjelosupressjoni

It-trattament b'Jakavi jista' jikkawża reazzjonijiet avversi ematoloġiċi minħabba l-medicina, inkluż tromboċitopenija, u anemija newtopenija. Qabel ma titnieda t-terapija b'Jakavi, għandu jingħadd l-ammont tad-demmi sħiħ, li jinkludi l-għadd differenzjat ta' ċelloli bojod tad-demmi. It-trattament għandu jitwaqqaf f'dawk il-pazjenti b'MF li għandhom l-ammont tal-pejtlits ta' anqas minn 50 000/mm³ jew l-ammont assolut ta' newtrofili ta' anqas minn 500/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

Ġie osservat li pazjenti b'MF b'ammonti baxxi ta' plejtlits (<200 000/mm³) fil-bidu tat-terapija għandhom aktar ċans li jiżviluppaw tromboċitopenija matul it-trattament.

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

Pazjenti li jiżviluppaw anemija jista' jkollhom bżonn trasfużjonijiet tad-demmi. 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 1-10.0 g/dl jinsabu f'riskju akbar li jiżviluppaw livell ta' emoglobina taħt 8.0 g/dl matul it-trattament imqabbla ma' pazjenti b'livell oġġla 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-medicina b'rabta ma' Jakavi f'każ ta' pazjenti bil-livell tal-emoglobina fil-linja bażi taħt 1-10.0 g/dl.

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

Wiehed għandu jieħu hsieb l-ammonti tad-demmi 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'Jakavi. Il-pazjenti għandhom ikunu evalwati għar-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet serji. It-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni pazjenti li qed jingħataw Jakavi għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet u jibdew minnufih it-trattament li jixraq. It-trattament b'Jakavi m'għandux jinbeda sakemm ma jissolvewx infezzjonijiet attivi serji.

It-tuberkulosi kienet irrappurtata f'pazjenti li rċevew Jakavi. Qabel il-bidu tal-kura, 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 irrappurtati zidiet 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 Jakavi. Huwa rakkomandat li jsir eżami għall-HBV qabel il-bidu tat-trattament b'Jakavi. Pazjenti b'infezzjoni kronika ta' HBV għandhom jiġu kkurati 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 l-kura mill-aktar fis possibbli.

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML) kienet irrappurtata waqt kura b'Jakavi. It-tobba għandhom joqogħdu attenti b'mod speċjali għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjenti jistgħu ma jinnotawx (eż., sintomi jew sinjali konossittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi jew sinjali ġodda jew li qed jaggravaw, u jekk isehħu 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'Jakavi ġie assoċjat ma' zieda fil-parametri tal-lipidi li tinkludi l-kolesterol kollu, il-kolesterol tal-lipoproteina b'densità għolja (HDL), il-kolesterol tal-lipoproteina b'densità baxxa (LDL), u t-trigliceridi. Hu rakkomandat 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 reumatoidje li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur miżjud ta' riskju kardjovaskulari wiehed, kienet osservata rata oġhla 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 rrapportati f'pazjenti mogħtija Jakavi. Qabel it-tnedija jew it-tkomplija tat-terapija b'Jakavi, 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-imghoddi għamlu żmien twil ipejpu, u pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari atereosklerotiku jew fatturi ta' riskju kardjovaskulari oħrajn.

Trombożi

Fi studju randomizzat kbir ikkontrollat bl-attiv dwar tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) fost pazjenti b'artrite rewmatoidje li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur miżjud ta' risku kardjovaskulari wiehed, kienet osservata rata oghla dipendenti fuq il-medicina ta' episodji tromboemboliċi venuzi (VTE) fosthom deheru trombozi venuza fonda (DVT) u emboliżmu pulmonari (PE) b'tofacitinib imqabbel ma' inibituri TNF.

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

Qabel it-tnedija jew it-tkomplija tat-terapija b'Jakavi, 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' trombozi 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 rewmatoidje li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur miżjud ta' risku kardjovaskulari wiehed, kienet osservata rata oghla ta' malinni, b'mod partikulari ta' kanċer tal-pulmun, limfoma, u kanċer tal-gilda mhux melanoma (NMSC) b'tofacitinib imqabbel ma' TNF.

Kienu rrapportati limfoma u malinni oħrajn f'pazjenti mogħtija inibituri ta' JAK, fosthom Jakavi.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Id-doża tal-bidu ta' Jakavi 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-doži ta' wara (doża waħda ta' 20 mg jew żewġ doži ta' 10 mg mogħtija 12-il siegħa bogħod minn xulxin f'pazjenti b'MF; doża waħda ta' 10 mg jew żewġ doži 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 (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

Interazzjonijiet

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

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

Effetti wara li titwaqqaf il-medicina

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

Eċċipjenti

Jakavi fih il-lattosju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattosju, nuqqas totali ta' lattosju jew malassorbiment tal-glukosju-galattosju m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ruxolitinib jiġi eliminat 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 minhabba 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 b'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 oghla 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 minhabba sigurtà u effikaċja (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri doppji ta' CYP2C9 u ta' CYP3A4

F'suġġetti b'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 oghla 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' doži ta' fluconazole akbar minn 200 mg kuljum.

Indutturi tal-enzimi

Indutturi 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 b'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 nġhata 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 b'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 oġħla bi 8% u 27%, rispettivament, milli kienu b'ruxolitinib waħdu.

Mhux irrakkomandat aġġustament tad-doża meta ruxolitinib jinġhata 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 jiġihalla 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' kontraċettivi 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 treddigh

Tqala

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

Studji f'animali wrew li ruxolitinib hu tossiku għall-embrijun u tossiku għall-fetu. Ma kienx hemm teratoġenicità f'firien u fniek. Madanakollu, il-margini 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' Jakavi waqt it-tqala hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva huma u jiehdu trattament b'Jakavi. F'każ li jkun hemm tqala waqt it-trattament b'Jakavi, 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).

Treddigh

Jakavi m'għandux jintuża waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3) u għaldaqstant wiehed għandu jieqaf iredda' meta jinbeda t-trattament. Mhux magħruf jekk ruxolitinib u/jew il-metaboliti tiegħu jgħid eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tfal imreddgħa mhux eskluż. Data farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli minn fost l-animali 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-animali, ma deher l-ebda effett fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Jakavi m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett ta' theddil. Madanakollu, pazjenti li jhossuhom storduti wara li jiehdu Jakavi m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Mjelofibrozi

L-aktar reazzjonijiet avversi minħabba l-medicina rrapportati ta' spiss kienu t-tromboċitopenija u l-anemija.

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

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

L-aktar tliet reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti għall-medicina kienu t-tbenġil (33.3%), tipi oħrajn ta' fsada (inkluz 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 ipertrigliceridemija (25.2%). Fil-fażi 3 tal-istudji kliniċi f'MF, ma ġiet osservata ebda ipertrigliceridemija 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-medicina rrapportati 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-tromboċitopenija (25.0%) u newtrogenija (5.3%). Kienu rrapportati anemija u tromboċitopenija fil-grad 3 jew 4 ta' CTCAE fi 2.9% u 2.6% tal-pazjenti, rispettivament.

L-aktar tliet reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti għall-medicina kienu ż-żieda fil-piż (20.3%), l-isturdament (19.4%) u l-uġiġħ 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-medicina rrapportati b'mod frekwenti kienu tromboċitopenija, anemija u newtrogenija.

L-anormalitajiet ematoloġiċi identifikati fil-laboratorju bħala reazzjonijiet avversi tal-medicina kienu jinkludu tromboċitopenija (85.2%), anemija (75.0%) u newtrogenija (65.1%). Anemija fi grad 3 kienet irrappurtata f'47.7% tal-pazjenti (grad 4 mhux applikabbli għal CTCAE v4.03). Kienet irrappurtata tromboċitopenija fi grad 3 u 4 f'31.3% u 47.7% tal-pazjenti, rispettivament.

L-aktar tliet reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti tal-medicina kienu ċitomegalovirus (CMV), infezzjoni (32.3%), sepsis (25.4%) u infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju (17.9%).

L-aktar tliet anormalitajiet mhux ematoloġiċi identifikati b'mod frekwenti fil-laboratorju bħala reazzjonijiet avversi tal-medicina kienu żieda fl-alanine aminotrasferase (54.9%), żieda fl-aspartate aminotransferase (52.3%) u iperkolesterolemija (49.2%). Il-biċċa l-kbira kienu ta' grad 1 u 2.

Kien osservat twaqqif tal-medicina f'29.4% tal-pazjenti minħabba episodji avversi, kienet x'kienet il-kawżalità.

GvHD kronika

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina frekwenti rrapportati kienu anemija, iperkolesterolemija u żieda fl-aspartate aminotransferase.

L-anormalitajiet ematoloġiċi identifikati fil-laboratorju bħala reazzjonijiet avversi tal-medicina kienu jinkludu anemija (68.6%), tromboċitopenija (34.4%) u newtrogenija (36.2%). Anemija fi grad 3 kienet irrappurtata f'14.8% tal-pazjenti (grad 4 mhux applikabbli għal CTCAE v4.03). Kienet irrappurtata newtrogenija fi grad 3 u 4 f'9.5% u 6.7% tal-pazjenti, rispettivament.

L-aktar tliet reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi frekwenti tal-mediċina kienu pressjoni għolja (15.0%), uġiġħ ta' ras (10.2%) u infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju (9.3%).

L-aktar tliet anormalitajiet mhux ematoloġiċi frekwenti identifikati fil-laboratorju bhala reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu iperkolesterolemija (52.3%), žieda fl-aspartate aminotrasferase (52.2%) u žieda fl-alanine aminotrasferase (43.1%). Il-biċċa l-kbira kienu ta' grad 1 u 2.

Kien osservat twaqqif tal-mediċina fi 18.1% tal-pazjenti minħabba episodji avversi, kienet x'kienet il-każwalità.

Lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina minn studji kliniċi

Is-sigurtà ta' Jakavi 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 ingħazlu 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' Jakavi 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 ingħazlu 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' Jakavi f'pazjenti b'GvHD akuta kienet evalwata waqt fażi 3 tal-istudju REACH2, li jinkludi data minn pazjenti għall-ewwel magħżula għal għarrieda biex jingħataw Jakavi (n=152) u pazjenti mogħtija Jakavi 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 ġimġhat (minn 0.3 sa 66.1 ġimġhat).

Is-sigurtà ta' Jakavi f'pazjenti b'GvHD kronika kienet evalwata waqt fażi 3 tal-istudju REACH3, li jinkludi data minn pazjenti għall-ewwel magħżula għal għarrieda biex jingħataw Jakavi (n=165) u pazjenti mogħtija Jakavi 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 ġimġhat (minn 0.7 sa 127.3 ġimġhat).

Fil-programm ta' studju kliniku l-gravità tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu evalwati skont il-CTCAE, li jiddefinixxu grad 1=hafif, 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 4) u f'GvHD akuta u kronika (Tabella 5) 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 tissegjes fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari hafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tingħata stima mid-data disponibbli).

Tabella 4 Il-kategorija tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati fil-fażi 3 tal-istudji f'MF u PV

Reazzjoni avversa għall-medicina	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 hafna	Komuni hafna
Herpes zoster ^d	Komuni hafna	Komuni hafna
Pnewmonja	Komuni hafna	Komuni
Sepsi	Komuni	Mhux komuni
Tuberkulosi	Mhux komuni	Mhux magħrufa ^e
Riattivazzjoni tal-HBV	Mhux magħrufa ^e	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika^{a,d}		
Anemija^a		
CTCAE ^c grad 4 (<6.5g/dl)	Komuni hafna	Mhux komuni
CTCAE ^c grad 3 (<8.0 – 6.5g/dl)	Komuni hafna	Komuni
Kwalunkwe grad ta' CTCAE ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
Tromboċitopenija^a		
CTCAE ^c grad 4 (<25 000/mm ³)	Komuni	Mhux komuni
CTCAE ^c grad 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Komuni hafna	Komuni
Kwalunkwe grad ta' CTCAE ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
Neutropenija^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 hafna	Komuni
Panċitopenija^{a,b}		
Fsada (kull fsada inkluż intrakranjali, u fsada gastrointestinali, tbengil u fsada oħra)	Komuni hafna	Komuni hafna
Tbengil	Komuni hafna	Komuni hafna
Fsada gastrointestinali	Komuni hafna	Komuni
Fsada intrakranjali	Komuni	Mhux komuni
Fsada oħra (inkluż epistassi, emorrargija wara operazzjonijiet u ematurja)	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
Iperkolesterolemija ^a kwalunkwe grad ta' CTCAE ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipertrigliceridemija ^a kwalunkwe grad ta' CTCAE ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fil-piż	Komuni hafna	Komuni hafna

Disturbi fis-sistema nervuża		
Sturdament	Komuni hafna	Komuni hafna
Ugħigh ta' ras	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi gastro-intestinali		
Lipase għoli, kwalunkwe grad ta' CTCAE ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
Stitikezza	Komuni hafna	Komuni hafna
Gass	Komuni	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Żieda fl-alanine aminotransferase ^a		
CTCAE ^c grad 3 (> 5x – 20 x ULN)	Komuni	Komuni
Kwalunkwe grad ta' CTCAE ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fl-aspartate aminotransferase ^a		
Kwalunkwe grad ta' CTCAE ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi vaskulari		
Pressjoni għolja	Komuni hafna	Komuni hafna
^a Il-frekwenza tissejjes fuq anormalitajiet tal-laboratorju godda jew li marru għall-aġar mqabblin mal-linja bażi.		
^b Panċitopenija hija definita bħala livell ta' emoglobina <100 g/L, għadd ta' plejtlits <100x10 ⁹ /L, u għadd ta' newtrofili <1.5x10 ⁹ /L (jew għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm tal-grad 2 jekk l-għadd ta' newtrofili huwa nieqes), simultanjament fl-istess valutazzjoni tal-laboratorju		
^c Il-Kriterji ta' Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE) verżjoni 3.0; grad 1 = hafif, grad 2 = moderat, grad 3 = gravi, grad 4 = theddida għall-ħajja		
^d Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma diskussi fit-test.		
^e ADR li ġie wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq		

Malli titwaqqaf il-kura, il-pazjenti b'MF jistgħu jesperjenzaw mill-gdid sintomi ta' MF bħalma huma gheja, ugħigh fl-għadam, deni, hakk, għaraq billejl, splenomegalija sintomatika u telf tal-piż. Fi studji kliniċi fuq pazjenti b'MF, l-iskor sintomatiku totali għal sintomi ta' MF reġġhu lura bil-mod il-mod għall-valuri fil-linja bażi sa 7 ijiem wara t-twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 5 Kategorija tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrapportati fil-fażi 3 tal-istudji f'GvHD

	GvHD akuta (REACH2)	GvHD kronika (REACH3)
Reazzjoni avversa għall-mediċina	II-kategorija tal-frekwenza	II-kategorija tal-frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Infezzjonijiet CMV	Komuni hafna	Komuni
CTCAE ³ grad ≥ 3	Komuni hafna	Komuni
Sepsis	Komuni hafna	-
CTCAE grad ≥ 3	Komuni hafna	-
Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju	Komuni hafna	Komuni
CTCAE grad ≥ 3	Komuni	Komuni
Infezzjonijiet bil-virus BK	-	Komuni
CTCAE grad ≥ 3	-	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Tromboċitopenija ¹	Komuni hafna	Komuni hafna
CTCAE grad 3	Komuni hafna	Komuni
CTCAE grad 4	Komuni hafna	Komuni hafna
Anemija ¹	Komuni hafna	Komuni hafna
CTCAE grad 3	Komuni hafna	Komuni hafna
Newtopenija ¹	Komuni hafna	Komuni hafna
CTCAE grad 3	Komuni hafna	Komuni
CTCAE grad 4	Komuni hafna	Komuni
Panċitopenija ^{1,2}	Komuni hafna	-
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Iperkolesterolemija ¹	Komuni hafna	Komuni hafna
CTCAE grad 3	Komuni	Komuni
CTCAE grad 4	Komuni	Mhux komuni
Żieda fil-piż	-	Komuni
CTCAE grad ≥ 3	-	Mhux applikabbli ⁵
Disturbi fis-sistema nervuża		
Ugħiġ ta' ras	Komuni	Komuni hafna
CTCAE grad ≥ 3	Mhux komuni	Komuni
Disturbi vaskulari		
Pressjoni għolja	Komuni hafna	Komuni hafna
CTCAE grad ≥ 3	Komuni	Komuni
Disturbi gastrointestinali		
Żieda fil-lipase ¹	-	Komuni hafna
CTCAE grad 3	-	Komuni
CTCAE grad 4	-	Mhux komuni
Żieda fl-amylase ¹	-	Komuni hafna
CTCAE grad 3	-	Komuni
CTCAE grad 4	-	Komuni
Dardir	Komuni hafna	-
CTCAE grad ≥ 3	Mhux komuni	-
Stitikezza	-	Komuni
CTCAE grad ≥ 3	-	Mhux applikabbli ⁵

Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Żieda fl-alanine aminotransferase ¹	Komuni hafna	Komuni hafna
CTCAE grad 3	Komuni hafna	Komuni
CTCAE grad 4	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase ¹	Komuni hafna	Komuni hafna
CTCAE grad 3	Komuni	Komuni
CTCAE grad 4	Mhux applikabbli ⁵	Mhux komuni
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm ¹	-	Komuni hafna
CTCAE grad 3	-	Komuni
CTCAE grad 4	-	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
Żieda fil-creatinine fid-demm ¹	-	Komuni hafna
CTCAE grad 3	-	Komuni
CTCAE grad 4	-	Mhux applikabbli ⁵
¹	Il-frekwenza tissejjes fuq anormalitajiet godda jew li marru għall-aġar imqabbel mal-linja bażi.	
²	Il-panċitopenija hija ddefinita bħala l-livell tal-emoglobina ta' <100 g/l, l-għadd tal-plejtlits ta' <100 x 10 ⁹ /l, u l-għadd ta' newtrofilu ta' <1.5 x 10 ⁹ /l (jew għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm fi grad 2 jekk l-għadd tan-newtrofilu huwa nieqes), fl-istess hin u fl-istess evalwazzjoni magħmula fil-laboratorju.	
³	CTCAE Verżjoni 4.03.	
⁴	Sepsis fi grad ≥3 tinkludi 20 (10%) episodju fi grad 5.	
⁵	Mhux applikabbli: ebda każ irrappurtat	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula tal-medicina

Anemija

Fi studju kliniku f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF, il-hin medju sakemm feġġew l-ewwel grad 2 ta' CTCAE jew anemija oġhla kien ta' 1.5 xhur. Pazjent wiehed (0.3%) waqqaf it-ttrattament minhabba 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-atteggjament deher f'pazjenti indipendentament jekk irċevewx trasfużjoni matul it-terapija.

Fl-istudju randomizzat COMFORT-I, ikkontrollat bi placebo 60.6% tal-pazjenti b'MF ikkurati b'Jakavi u 37.7% tal-pazjenti b'MF ttrattati bi placebo ngħataw trasfużjonijiet ta' ċelloli ħomor tad-demm matul it-ttrattament ta' randomizzazzjoni. Fl-istudju COMFORT-II ir-rata ta' trasfużjonijiet ippakkjati ta' ċelloli ħomor tad-demm kienet ta' 53.4% fost il-pazjenti mogħtija Jakavi 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 studju dwar GvHD akuta u kronika f'fażi 3, kienet irrappurtata anemija CTCAE fi grad 3 f'47.7% u f'14.8% tal-pazjenti, rispettivament.

Tromboċitopenija

Fil-istudji kliniċi f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF li żviluppaw tromboċitopenija fi grad 3 jew 4, il-ħin medjan sa ma feġġet din kien ta' madwar 8 ġimgħat. It-tromboċitopenija 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/mm³ 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 doži kkontrollati. Twaqqif tat-trattament minħabba tromboċitopenija seħħ f'0.7% tal-pazjenti mogħtija ruxolitinib u f'0.9% tal-pazjenti mogħtija doži kkontrollati. Pazjenti b'ammont tal-plejtlits ta' bejn 100 000/mm³ u 200 000/mm³ qabel ma nġhata ruxolitinib kellhom frekwenza oġhla ta' tromboċitopenija jiġifieri grad 3 jew 4 mqabbel ma' pazjenti bl-ammont ta' plejtlits ta' >200 000/mm³ (64.2% kontra 38.5%).

Fil-perjodu randomizzat tal-istudji pivotali, ir-rata ta' pazjenti li jesperjenzaw tromboċitopenija kienet aktar baxxa f'pazjenti b'PV (16.8%) meta mqabbla ma' pazjenti b'MF (69.8%). Il-frekwenza ta' tromboċitopenija 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, kienet osservata tromboċitopenija fi grad 3 u 4 f'31.3% u f'47.7% tal-pazjenti, rispettivament. Fi studju dwar GvHD kronika f'fażi 3, tromboċitopenija fi grad 3 u 4 kienet aktar baxxa (5.9% u 10.7%) milli f'GvHD akuta.

Newtropsenija

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

Fil-perjodu randomizzat tal-istudji f'fażi 3 fuq pazjenti b'PV, ġiet irrappurtata newtropsenija 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 newtropsenija CTCAE fi grad 4. Żewġ pazjenti fost dawk ittrattati b'ruxolitinib li segwew perjodu estensiv ta' follow-up irrappurtaw newtropsenija CTCAE fi grad 4.

Fi studju dwar GvHD akuta f'fażi 3, kienet osservata newtropsenija fi grad 3 u 4 fi 17.9% u f'20.6% tal-pazjenti, rispettivament. Fi studju dwar GvHD kronika f'fażi 3 newtropsenija fi grad 3 u 4 kienet aktar baxxa (9.5% u 6.7%) milli f'GvHD akuta.

Fsada

Fil-istudji pivotali f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF kienu rrapportati 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 (placebo jew l-aħjar terapija disponibbli). Il-frekwenza ta' episodji fi grad 3-4 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 rrapportati ta' fsada matul it-trattament kien irrappurtat tbenġil (65.3%). Episodji ta' tbenġil kienu rrapportati b'aktar frekwenza f'pazjenti li jiehdu 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 rrapportati episodji oħrajn ta' fsada (inkluż episodji bħalma huma epistassi, emorrarġija wara operazzjonijiet u ematurja) fi 13.3% tal-pazjenti kkurati b'ruxolitinib u f'10.3% kkurati 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 rrapportati ta' fsada kienu episodji ta' tbenġil (33.3%). Episodji ta' fsada intrakranjali u gastrointestinali kienu rrapportati 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' tbengil u avvenimenti oħrajn ta' fsada) f' 16.8% tal-pazjenti kkurati 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-tbengil 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 emorrargija gastrointestinali f' pazjenti mogħtija ruxolitinib. Kien hemm pazjent wiehed ikkurat 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, emorrargija wara operazzjonijiet, fsada fil-hanek) fi 8.7% tal-pazjenti kkurati b'ruxolitinib, 6.3% tal-pazjenti kkurati 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 migħmugħa ta' episodji ta' fsada żdiedet proporzjonalment skont kemm żdied il-perjodu ta' follow-up. L-aktar episodji frekwenti rrappurtati ta' fsada kienu episodji ta' tbengil (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, 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' tbengil (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.

Matul il-perjodu komparattiv tal-istudji f' fażi 3 f' pazjenti b'GvHD kronika, 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' tbengil (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%). Ma kien irrappurtat ebda episodju ta' fsada intrakranjali fiż-żewġ gruppi ta' trattament.

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 tuberkulozi f' 1.0%. Fi studji kliniċi ta' fażi 3 sepsis kien irrappurtat fi 3.0% tal-pazjenti. Segwitu estiż ta' pazjenti kkurati b'ruxolitinib ma wera l-ebda tendenzi lejn zieda fir-rata ta' sepsis matul iż-żmien.

Fil-perjodu randomizzat tal-istudji f' fażi 3 fuq pazjenti b'PV, ġiet irrappurtata infezzjoni waħda fil-passaġġ urinarju (0.5%) ta' CTCAE fil-grad 3 u ma ġiet irrappurtata 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 wiehed 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 sepsi jew tuberkulozi.

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 tuberkulozi waqt il-perjodu twil ta' follow-up.

Waqf il-fazi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD akuta, matul *il-perjodu komparattiv*, l-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju kienu rrapportati 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 rrapportati 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' sepsi kienu rrapportati 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 irrapportata 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 rrapportati fi 17.9% (grad ≥ 3 , 6.5%) tal-pazjenti u infezzjonijiet b'CMV kienu rrapportati fi 32.3% (grad ≥ 3 , 11.4%) tal-pazjenti. Infezzjoni b'CMV bis-sehem ta' organi dehret fi ftit li xejn pazjenti; kienu rrapportati infezzjoni b'CMV kolite, b'CMV fil-musrana ż-żgħira u b'CMV gastrointestinali ta' kull grad f'erba', f'zewġ pazjenti u f'pazjenti wieħed, rispettivament. Kienu rrapportati episodji ta' sepsis, li jinkludu xokk settiku, ta' kull grad f'25.4% (grad ≥ 3 , 21.9%) tal-pazjenti.

Waqf il-fazi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD kronika, matul il-perjodu *komparattiv*, l-infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju kienu rrapportati 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 rrapportati 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 rrapportati 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' sepsi kienu rrapportati 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 rrapportati f'9.3% (grad ≥ 3 , 1.3%) u f'4.9% (grad ≥ 3 , 0.4%) tal-pazjenti, rispettivament. Infezzjonijiet b'CMV u episodji ta' sepsi kienu rrapportati fi 8.8% (grad ≥ 3 , 1.3%) u fi 3.5% (grad ≥ 3 , 3.5%) tal-pazjenti, rispettivament.

Lipase għoli

Matul il-perjodu randomizzat tal-istudju RESPONSE, il-valuri ta' lipase marru l-aktar għall-aġar fost il-grupp mogħti ruxolitinib imqabbel mal-grupp ta' kontroll, primarjament minhabba 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'fazi 3 fuq pazjenti b'PV, 7.4% u 0.9% tal-pazjenti rrapportaw żidiet tal-valuri tal-lipase għal grad 3 u grad 4. Ma kenux irrapportati fl-istess hin sinjali u sintomi ta' pankreatite ma' valuri għoljin ta' lipase f'dawn il-pazjenti.

Waqf studji f'fazi 3 fost pazjenti b'MF, kienu rrapportati valuri għoljin ta' lipase fi 18.7% u f'19.3% tal-pazjenti fil-gruppi mogħtijha 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' lipase, ma kenux irrapportati fl-istess hin sinjali u sintomi ta' pankreatite.

Matul il-perjodu *komparattiv* tal-fazi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD akuta, riżultati ġodda jew li marru għall-aġar tal-lipase kienu rrapportati 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 rrapportati żidiet fil-valuri tal-lipase fi 32.2% tal-pazjenti; grad 3 u 4 kienu rrapportati fi 8.7% u 2.2% tal-pazjenti rispettivament.

Matul il-perjodu *komparattiv* ta' fazi 3 tal-istudju dwar pazjenti b'GvHD kronika, riżultati ġodda jew li marru għall-aġar tal-lipase kienu rrapportati 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 rrapportati żidiet fil-valuri tal-lipase f'35.9% tal-pazjenti; grad 3 u 4 kienu rrapportati f'9.5% u 0.4% tal-pazjenti rispettivament.

Żieda fil-pressjoni sistolika tad-dem

Waqt studji kliniċi piviali f'fażi 3 fuq pazjenti b'MF kien hemm żieda fil-pressjoni sistolika tad-dem 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' 0-2 mmHg b'ruxolitinib kontra tnaqqis ta' 2-5 mmHg fil-grupp mogħti l-placebo. Il-valuri medji f'COMFORT-II urew ftit differenza bejn il-pazjenti b'MF ikkurati b'ruxolitinib u dawk mogħtija trattament ikkontrollat.

Fil-perjodu randomizzat tal-istudju piviali fuq pazjenti b'MF, il-medja tal-pressjoni sistolika tad-dem żdiedet b'0.65 mmHg fil-kura b'ruxolitinib kontra tnaqqis ta' 2 mmHg fil-kura b'BAT.

Pazjenti pedjatriċi

Total ta' 20 pazjent minn 12 sa <18-il sena b'GvHD kienu analizzati dwar is-sigurtà: 9 pazjenti (5 fil-grupp mogħti ruxolitinib u 4 fil-grupp mogħti BAT) fl-istudju REACH2 u 11-il pazjent (4 fil-grupp mogħti ruxolitinib u 7 fil-grupp mogħti BAT) fl-istudju REACH3. Skont l-espożizzjoni simili osservata fost l-adolxxenti u l-adulti, is-sigurtà ta' ruxolitinib meta mogħti bid-doża rrakkomandata ta' 10 mg darbtejn kuljum tixxiebah fil-frekwenza u s-severità.

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 18-25 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw 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' Jakavi. Inghataw doži singoli sa 200 mg b'tollerrabbiltà akuta aċċettabbli. Doži ripetuti oġhla minn dawk irrakkomandati huma assoċjati ma' żieda fil-mjelosuppressjoni inkluż lewkopenija, anemija u tromboċitopenija. Għandu jingħata trattament ta' għajnuna xierqa.

Mhux mistenni li l-omodjalizi ssaħħah 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 IC₅₀ ta' 3.3 nM u 2.8 nM għall-enzimi JAK1 u JAK2, rispettivament). Dawn johlqu medjazzjoni bejn is-sinjali ta' numru ta' ċitokini u l-fatturi tat-tkabbir li huma importanti għall-funzjoni tal-ematopojezi u tas-sistema immuna.

MF u PV huma neoplazmi mjeloproliferattivi magħrufa li huma assoċjati ma' disregulazzjoni tas-sinjali ta' JAK1 u JAK2. Hu maħsub li l-baži 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 ta' ċelloli ta' mudelli ċellulari dipendenti miċ-ċitokina ta' tumuri malinni ematoloġiċi, kif ukoll ta' ċelloli Ba/F3 li jispicċaw indipendenti miċ-ċitokina billi jesebixxu l-proteina mibdula JAK2V617F, b'IC₅₀ mifruq fuq 80-320 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-demem sħiħ f'pazjenti b'saħħithom, f'pazjenti b'MF u f'pazjenti b'PV. Ruxolitinib wassal għal inibizzjoni massima tal-fosforilizzazzjoni ta' STAT3 sa saġhtejn wara li tinghata d-doża u li reġgħet lura għal kwazi l-linja baži sa 8 sigħat wara kemm f'pazjenti b'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.

Židiet fil-linja baži f'markaturi infjammatorji assoċjati ma' sintomi kostituzzjonali bħalma huma TNF α , 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 ipprezentaw ukoll židiet fil-linja baži f'markaturi infjammatorji u dawn il-markaturi tnaqqsu wara trattament b'ruxolitinib.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Mjelofibrozi

Saru żewġ studji randomizzati f'faži 3 (COMFORT-I u COMFORT-II) f'pazjenti b'MF (MF primarja, MF post-policitemija vera jew MF post-tromboċitemija essenzjali). Fiz-żewġ studji, il-pazjenti kellhom splenomegalija palpabbli f'mill-inqas 5 ċm taht il-kategorija kostali ta' margini u riskju ta' intermedju-2 jew ta' riskju għoli skont il-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWG) dwar Kriterji ta' Kunsens. Id-doża inizjali ta' Jakavi kienet skont l-ammont tal-plejtlits. Pazjenti b'ammont ta' plejtlits $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ ma kinux eliġibbli biex jirreġistraw fl-istudji COMFORT, iżda 69 pazjent kienu rreġistrati fl-istudju EXPAND, studju tal-Faži Ib, open label, biex tinstab id-doża adatta f'pazjenti b'MF (MF primarja, MF wara policitemija vera jew MF wara tromboċitemija essenzjali) u ammonti ta' plejtlits fil-linja baži ta' $\geq 50\,000$ u $< 100\,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I kien studju double-blind, randomizzat, ikkontrollat bi placebo 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 $\geq 35\%$ tnaqqis mil-linja baži fil-volum tal-milsa fl-24 ġimġha kif imkejjejl permezz tal-Immaġini ta' Reżonanza Manjetika (MRI) jew tat-Tomografija Kkomputata (CT).

Endpoints sekondarji kienu jinkludu d-dewmien tal-manutenzjoni ta' $\geq 35\%$ tnaqqis mil-linja baži fil-volum tal-milsa, proporzjon tal-pazjenti li kellhom $\geq 50\%$ tnaqqis tal-iskor sintomatiku totali, bidliet fl-iskors sintomatiċi totali mil-linja baži sal-24 ġimġha, kif imkejjejl 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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$ tnaqqis tal-volum tal-milsa mil-linja bażi fl-24 ġimgħa u dewmien tal-manutenzjoni ta' $\geq 35\%$ 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 6 Perċentwali ta' pazjenti b' $\geq 35\%$ 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	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	L-aħjar terapija possibbli (N=72)
Žmien	L-24 ġimgħa		It-48 ġimgħa	
Numru (%) ta' pazjenti b'volum tal-milsa mnaqqas b' $\geq 35\%$	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 Jakavi kisbu $\geq 35\%$ tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa (Tabella 6) indipendentament mill-preżenza jew nuqqas tagħha tal-mutazzjoni JAK2V617F (Tabella 7) jew tas-sottotip tal-marda (MF primarja, MF post-policitemija vera, MF post-tromboċitemija essenzjali).

Tabella 7 Perċentwali ta' pazjenti b' $\geq 35\%$ tnaqqis mil-linja bażi fil-volum tal-milsa skont l-istat ta' mutazzjoni JAK (sett ta' sigurtà)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		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' $\geq 35\%$	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Žmien	Wara 24 ġimgħa				Wara 48 ġimgħa			

Il-probabbiltà li jinżamm ir-rispons tal-milsa ($\geq 35\%$ tnaqqis) b'Jakavi 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 Jakavi kisbu a $\geq 50\%$ titjib fl-iskor sintomatiku totali mil-linja baži fl-24 ġimgha (imkejjeġel 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 ġimgha, kif imkejjeġel minn EORTC QLQ C30, kien +12.3 għal Jakavi 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 għall-kura 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 għall-kura 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 fil-kura b'ruxolitinib fil-biċċa l-kbira kienu kkawżati mir-riżultati miksuba fis-sottogruppi ta' wara policitemija vera u ta' wara trombocitemija 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; $p = 0.062$).

Policitemija vera

Twettaq studju randomizzat, open-label u kkontrollat b'mod attiv f'fażi 3 (RESPONSE) fuq 222 pazjent b'PV li kienu rezistenti jew intolleranti għal hydroxyurea definita abbażi tal-kriterji ppubblikati tal-grupp ta' ħidma internazzjonali European LeukemiaNet (ELN). 110 pazjenti kienu randomizzati għall-kura b'ruxolitinib u 112-il pazjent għal BAT. Id-doża inizjali ta' Jakavi kienet 10 mg darbtejn kuljum. Id-doži mbağħad 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%).

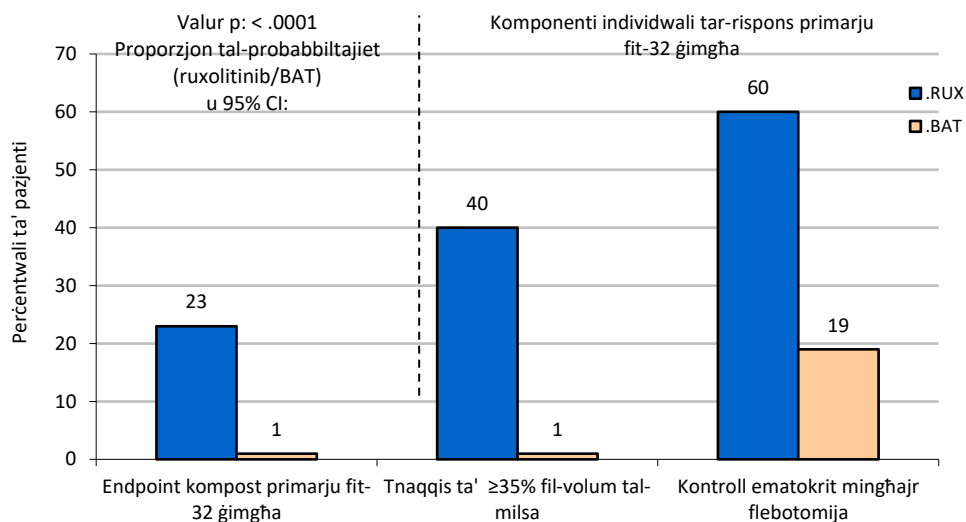
Id-demografija tal-linja baži u l-karatteristiċi tal-mard kienu komparabbli bejn iż-żewġ trattamenti. L-età medja kienet 60 sena (b'firxa minn 33 sa 90 sena). Il-pazjenti fil-kura b'ruxolitinib kellhom dijanjożi ta' PV għal medja ta' 8.2 snin u preċedentement kienu ngħataw hydroxyurea għal medja ta' bejn wieħed u iehor 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' $\geq 35\%$ fil-volum tal-milja mil-linja baži fit-32 ġimgha. L-eliġibbiltà tal-flebotomija kienet definita bħala HCT ikkonfermat ta' $> 45\%$, jġifieri mill-inqas 3 punti perċentwali oġhla mill-HCT miksub fil-linja baži 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-ġimgha 48, kif ukoll il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni ematoloġika kompleta fil-ġimgha 32.

L-istudju lahaq l-għan primarju tiegħu u proporzjon oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' Jakavi kisbu l-endpoint kompost primarju u kull wiehed mill-komponenti individwali tiegħu. Kien hemm għadd ferm akbar ta' pazjenti mogħtija Jakavi (23%) li kisbu rispons primarju ($p < 0.0001$) imqabbla ma' dawk mogħtija BAT (0.9%). Kontroll haematocrit (HCT) inkiseb f'60% tal-pazjenti mogħtija Jakavi, imqabbla ma' 18.8% tal-pazjenti mogħtija BAT u nkiseb tnaqqis ta' $\geq 35\%$ fil-volum tal-milsa f'40% tal-pazjenti mogħtija Jakavi, 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 Jakavi, imqabbel ma' 8.0% fuq BAT ($p = 0.0013$) u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons primarju durabbli fit-48 ġimgha kien ta' 20% fuq Jakavi u 0.9% fuq BAT ($p < 0.0001$).

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



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 ġimgha, 49% u 64% tal-pazjenti kkurati b'ruxolitinib kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ 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 kkurati b'ruxolitinib, imqabbla ma' 19% ta' dawk ikkurati b'BAT, irrapportaw titjib sa minn erba' ġimghat wara l-bidu tat-trattament. It-titjib fil-perċezzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kien ukoll oghla f'dawk il-pazjenti li ġew ikkurati b'ruxolitinib fit-32 ġimgha (78% kontra 33%).

Twettqet analiżi addizzjonali mill-istudju RESPONSE biex jiġi stmat it-tul ta' żmien tar-rispons f'ġimgha 80 u f'ġimgha 256 wara l-għażla għal għarrieda. Minn 25 pazjent li kienu kisbu rispons primarju f'ġimgha 32, 3 pazjenti kienu mxew 'il quddiem f'ġimgha 80 u 6 pazjenti f'ġimgha 256. Il-probabbiltà li baqgħu jzommu rispons minn ġimgha 32 sa ġimgha 80 u ġimgha 256 kienet ta' 92% u 74%, rispettivament (ara Tabella 8).

Tabella 8 Kemm dam ir-rispons primarju waqt l-istudju RESPONSE

	Ġimgha 32	Ġimgha 80	Ġimgha 256
Rispons primarju miksub f' ġimgha 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pazjenti li żammew ir-rispons primarju	n/a	22/25	19/25
Probabbiltà li jinżamm ir-rispons primarju	n/a	92%	74%
* Skont il-kriterji tal-endpoint kompost ta' rispons primarju: in-nuqqas ta' elegibbiltà tal-flebotomija (kontroll HCT) u t-tnaqqis ta' $\geq 35\%$ mil-linja bażi tal-volum tal-milsa. n/a: mhux applikabbli			

Twettag 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' eliġibbiltà għall-flebotomija) f' ġimgha 28 intlaħaq (62.2% fil-grupp ta' Jakavi 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' ġimgha 28 intlaħaq ukoll (23.0% fil-grupp ta' Jakavi kontra 5.3% fil-grupp ta' BAT).

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant

Żewġ studji randomizzati f' fażi 3, open-label, multicentriċi sħarġu Jakavi 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- allogeneic haematopoietic stem cell transplantation) u reazzjoni insuffiċjenti għall-kortikosteroidi u/jew terapiji sistemiki oħrajn. Id-doża inizjali ta' Jakavi 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'kortikosteroidi-refrattorji, intgħażlu għal għarrieda 1:1 biex jingħataw Jakavi jew BAT. Il-pazjenti ntgħażlu skont il-gravità ta' GvHD akuta fil-mument tar-randomizzazzjoni. Ir-refrattorità tal-kortikosteroidi kienet iddeterminata meta l-pazjenti wrew progressjoni wara mill-inqas tlitt ijiem, ma rnexxilhomx jiksbu rispons wara sebat ijiem jew tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi 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 Jakavi jew BAT, il-pazjenti setgħu jirċievu kura supportiva b'rabta mat-trapjant standard taċ-ċellula staminali alloġenika li kienet tinkludi prodotti mediċinali antiinfettivi u support ta' trasfużjoni. Ruxolitinib żdied mal-użu kontinwu ta' kortikosteroidi u/jew inibituri tal-calcineurin (CNIs) bħalma huma cyclosporine jew tacrolimus u/jew terapiji kortikosteroidi topiċi jew inalati skont il-linji gwida tal-istituzzjoni.

Pazjenti li kienu diġà rċeview trattament sistemiku wieħed minbarra l-kortikosteroidi u CNI għal GvHD akuta kienu eliġibbli biex ikunu inkluzi fl-istudju. Barra minn kortikosteroidi 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-dijanjożi 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 shih [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' Jakavi 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 Jakavi u BAT, rispettivament.

Ir-raġunijiet għala kien hemm rispons insuffiċjenti fil-pazjenti għall-kortikosteroidi fil-gruppi mogħtija Jakavi u BAT kienu i) inkapaċità li jinkiseb rispons wara sebat ijiem ta' trattament b'kortikosteroidi (46.8% u 40.6%, rispettivament), ii) inkapaċità li jinkiseb rispons wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi (30.5% u 31.6%, rispettivament) jew iii) progressjoni tal-marda wara tliet 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 Jakavi 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 sistemiki frekwenti użati qabel ma kien hemm GvHD akuta kienu kortikosteroidi+CNIs (49.4% fil-grupp mogħti Jakavi u 49.0% fil-grupp ta' BAT).

L-endpoint primarju kien ir-rata ta' rispons shih (ORR) fit-28 jum, imfissra bħala l-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp b'rispons shih (CR) jew b'rispons parzjali (PR) mingħajr il-bżonn ta' terapiji sistemiki 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 oghla fil-grupp mogħti Jakavi (62.3%) imqabbel mal-grupp ta' BAT (39.4%). Kien hemm differenza qawwiya statistikament bejn il-gruppi ta' trattament (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat $p < 0.0001$, żewġ naħat, OR: 2.64; 95% CI: 1.65, 4.22).

Kien hemm ukoll proporzjon oghla ta' dawk li rrispondew b'mod shih fil-grupp mogħti Jakavi (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 Jakavi, 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' Jakavi u BAT, 2.6% u 8.4% kellhom progressjoni fil-marda, rispettivament.

Ir-riżultati kollha huma ppreżentati f'Tabella 9.

Tabella 9 Rata ta' Rispons shih fit-28 jum f'REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Rispons shih	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 komplut	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 (data tad-data cut-off: 25-Lulju-2019). ORR miżmuma fis-56 jum kienet ta' 39.6% (95% CI: 31.8, 47.8) fil-grupp mogħti Jakavi 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 Jakavi 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' Jakavi.

Marda tat-trapjant kontra L-ospitant kronika

F'REACH3, 329 pazjenti b'kortikosteroidi-refrattorji moderati jew gravi, pazjenti b'GvHD kronika ntgħażlu għal għarrieda 1:1 biex jingħataw Jakavi jew BAT. Il-pazjenti ntgħażlu skont il-gravità ta' GvHD kronika fil-mument tar-randomizzazzjoni. Ir-refrattorità tal-kortikosteroidi kienet iddeterminata skont meta l-pazjenti ma rnexxilhomx jiksbu rispons jew urew progressjoni wara sebat ijiem, jew il-marda pperisistiet għal 4 ġimgħat jew ma rnexxilhomx inaqqsu gradwalment il-kortikosteroidi 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 Jakavi jew BAT, il-pazjenti setgħu jirċievu kura supportiva b'rabta mat-trapjant standard taċ-ċellula staminali alloġenika li kienet tinkludi prodotti mediċinali antiinfettivi u support ta' trasfużjoni. L-użu kontinwu ta' kortikosteroidi u CNIs bħalma huma cyclosporine jew tacrolimus u terapiji kortikosteroidi topiċi jew inalati setgħu jseħħu skont il-linji gwida tal-istituzzjoni.

Pazjenti li kienu diġà rċeview trattament sistemiku wieħed minbarra l-kortikosteroidi u/jew CNI għal GvHD kronika kienu eliġibbli biex ikunu inklużi fl-istudju. Barra minn kortikosteroidi 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-dijanjożi ta' GvHD kronika) skont il-prattika mediċinali komuni.

Pazjenti fuq BAT setgħu jgħaddu għal ruxolitinib fl-ewwel jum tas-7 ċiklu 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-kortikosteroidi u kwalunkwe trattament sistemiku mhijiex magħrufa. L-effikaċja f'GvHD akuta jew kronika wara infużjoni ta' donazzjoni ta' limfociti (DLI) u f'pazjenti li ma ttollerawx trattament bl-isteroidi mhijiex magħrufa.

It-tnaqqis gradwalment ta' Jakavi seta' jseħħ wara l-viżta` tal-pazjent fl-ewwel jum tas-7 ċiklu.

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'kortikosteroidi-refrattorji kienet ibbilanċjata bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, b'41% u 45% moderata, u 59% u 55% gravi, fil-gruppi ta' Jakavi u BAT, rispettivament.

Ir-rispons insuffiċjenti tal-pazjenti għall-kortikosteroidi fil-grupp mogħti Jakavi u BAT kien ikkaratterizzat bi i) nuqqas ta' rispons jew progressjoni tal-marda wara trattament b'kortikosteroidi 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 kortikosteroidi (27.3% u 29.9%, rispettivament).

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

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

L-endpoint primarju kien ORR fl-ewwel jum tas-7 ċiklu, imfisser bhala l-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp b'CR jew PR mingħajr il-bżonn ta' terapiji sistemici 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 minhabba 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 oġhla fil-grupp mogħti Jakavi (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 10.

Fost dawk li ma rrispondewx sal-ewwel jum tas-seba' ċiklu fil-gruppi ta' Jakavi u BAT, 2.4% u 12.8% kellhom progressjoni tal-marda, rispettivament.

Tabella 10 Rata ta' rispons shiħ sal-ewwel jum tas-seba' ċiklu f'REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Rispons shiħ	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 komplut	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 Jakavi 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 Jakavi 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 Jakavi 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 pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Jakavi f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' Mf u PV. F'pazjenti pedjatriċi b'GvHD (minn 12-il sena 'l fuq), is-sigurtà u l-effikaċja ta' Jakavi twiežnu b'evidenza mill-istudji randomizzati REACH2 u REACH3 f'fażi 3 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). F'REACH2, ir-risponsi kienu osservati fit-28 jum f'4/5 tal-pazjenti adolexxenti b'GvHD akuta (3 kellhom CR u wieħed kellu PR) fil-grupp mogħti ruxolitinib u fi 3/4 tal-pazjenti adolexxenti (3 kellhom CR) fil-grupp ta' BAT. F'REACH3, ir-risponsi kienu osservati fl-ewwel jum tas-7 ċiklu fi 3/4 tal-pazjenti adolexxenti b'GvHD kronika (kollha kellhom PR) fil-grupp mogħti ruxolitinib u fi 2/8 tal-pazjenti adolexxenti (it-tnejn kellhom PR) fil-grupp ta' BAT.

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'heffa wara li jittiehed mill-ħalq bl-oġġla konċentrazzjoni tal-plażma (C_{max}) tinkiseb sa madwar siegħa wara li tittiehed id-doża. Skont studju dwar il-bilanċ tal-massa fil-bniedem, l-assorbiment mill-ħalq ta' ruxolitinib jew tal-metaboliti fformati taħt l-effett *first-pass*, hu ta' 95% jew akbar. Is- C_{max} medju ta' ruxolitinib u l-espożizzjoni totali (AUC) ždiedu proporzjonalment wara l-għoti ta' doża singola ta' bejn 5-200 mg. Ma kienx hemm bidla rilevanti klinikament fil-farmakokinetiċi ta' ruxolitinib wara li nġhata 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 nġhatat 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. F'konċentrazzjonijiet rilevanti 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-bieċa 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 rilevanti 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 jitneħha primarjament mill-metabolizmu. 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 b'saħħithom, l-eliminazzjoni kienet fil-bieċa l-kbira tagħha mill-metabolizmu, b'74% tar-radjuattività mneħħija mal-awrina u 22% mal-ippurgar. L-ammont ta' sustanza ewlenija mhux mibdula kien ta' naqas minn 1% tar-radjuattività sħiħ eliminata.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, l-età, is-sess jew ir-razza

Abbażi tal-istudji fuq pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenzi rilevanti fil-farmakokinetiċi ta' ruxolitinib fejn jidhlu sess u razza. 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 b'GvHD akuta u f'7.8 l/h f'pazjenti b'GvHD kronika, b'varjabbiltà bejn il-pazjenti ta' 49%. 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. L-espożizzjoni żdiedet f'pazjenti b'GvHD b'erja tas-superfiċje tal-ġisem baxxa (BSA). F'suġġetti b'BSA ta' 1 m², 1.25 m² u 1.5 m², il-medja ta' espożizzjoni mbassra (AUC) kienet 31%, 22% u 12% rispettivament oġġla milli kienet f'adult tipiku (1.79 m²).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' Jakavi f'pazjenti pedjatriċi <18-il sena b'MF u PV ma ġewx stabbiliti. Il-profil farmakokinetiċi osservati fil-pazjenti adolexxenti b'GvHD akuta jew kronika tqabblu mal-popolazzjoni shiħa ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1, "Popolazzjoni pedjatrika"). Ruxolitinib għadu ma ġiex evalwat f'pazjenti pedjatriċi b'GvHD akuta jew kronika taħt it-12-il sena.

Indeboliment tal-kliewi

Il-funzjoni tal-kliewi kienet iddeterminata billi ntużaw kemm il-Modifikazzjoni tad-Dieta f'Mard tal-Kliewi (MDRD) u l-creatinine mġhoddija mal-awrina. Wara l-ġhoti 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-ġhoti tad-doża 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-ġhoti 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 hafif, 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 b'saħħithom (4.1-5.0 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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ruxolitinib gie evalwat fi studji dwar is-sigurtà farmakoloġika, it-tossiċità minħabba doži ripetuti, il-ġenotossiċità u t-tossiċità riproduttiva u fi studju dwar il-karċinogenetiċità. L-organi mmirati assoċjati mal-azzjoni farmakoloġika ta' ruxolitinib fi studji dwar doži 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' židiet 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 deheru l-ebda effetti fl-evalwazzjoni tal-effetti newrofarmakoloġiċi ta' ruxolitinib.

Fi studju fost firien mhux adulti, l-ghoti ta' ruxolitinib wassal biex ikun hemm effetti fuq it-*tkabbir* u l-*qisien* tal-*ghadam*. Kien osservat tnaqqis fit-*tkabbir* tal-*ghadam* b'*doži* 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'*doži* ta' ≥ 30 mg/kg/jum meta t-trattament inbeda fis-7 jum. Skont AUC li ma jehilx, 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-*ghadam* 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-*medicina* ngħatat aktar kmieni fil-*perjodu* ta' wara t-twelid. Minbarra l-*izvilupp* tal-*ghadam*, l-effetti ta' ruxolitinib f'firien mhux adulti kienu l-*istess* bħal dawg f'firien adulti. Il-firien mhux adulti huma aktar *sensittivi* għat-tossiċità ta' ruxolitinib mill-firien adulti.

Ruxolitinib naqqas il-*piż* tal-*fetu* u *zied* il-*korrimenti* wara l-*impjantazzjoni* waqt studji fost l-*animali*. Ma kienx hemm evidenza ta' *effett* *teratogeniku* f'firien u *fniek*. Madanakollu, il-marġini tal-espożizzjoni mqabbla mal-*oghla* doża klinika kienu baxxi u r-*rizultati* għaldaqstant għandhom *relevanza* limitata għall-bnedmin. Ma deheru l-ebda effetti fuq il-*fertilità*. Fi studju dwar l-*izvilupp* qabel u wara t-twelid, kienu osservati *perjodu* *ħarira* itwal ta' *tqala*, tnaqqis fl-*ghadd* ta' *siti* ta' *impjantazzjoni*, u tnaqqis fin-*numru* ta' *griewi* mwielda. Fost il-*griewi*, kienu osservati tnaqqis medju fil-*piż* inizzjali tal-*gisem* u *perjodu* qasir li matulu kien hemm tnaqqis fil-*piż* mejdu tal-*gisem*. Fost il-firien *irreddgħu*, ruxolitinib u/jew il-*metaboliti* tiegħu għaddew fil-*ħalib* b'*koncentrazzjoni* li kienet 13-il darba oghla minn dik tal-*koncentrazzjoni* fil-*plazma* tal-*omm*. Ruxolitinib ma kienx *mutogeniku* jew *klastogeniku*. Ruxolitinib ma kienx *karċinogeniku* fil-mudell *transġeniku* tal-*gurdien* Tg.rasH2.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Sodium starch glycolate (Tip A)
Povidone K30
Hydroxypropylcellulose 300 sa 600 cps
Lactose monohydrate

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Pakketti b'foji tal-PVC/PCTFE/Aluminju li fihom 14 jew 56 pillola jew pakketti b'ħafna li fihom 168 (3 pakketti ta' 56) pillola.

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-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Jakavi 5 mg pilloli
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg pilloli
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg pilloli
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg pilloli
EU/1/12/773/010-012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 Awwissu 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 24 April 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA B'PAKKETT WIEHED**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 5 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 5 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

14-il pillola
56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/004	14-il pillola
EU/1/12/773/005	56 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'HAFNA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 5 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 5 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/006 168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 5 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 5 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/006

168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 5 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA B'PAKKETT WIEHED**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 10 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 10 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

14-il pillola
56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/014	14-il pillola
EU/1/12/773/015	56 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'HAFNA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 10 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 10 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/016 168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 10 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 10 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/016

168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 10 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA B'PAKKETT WIEHED**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 15 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 15 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

14-il pillola
56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/007	14-il pillola
EU/1/12/773/008	56 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'HAFNA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 15 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 15 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/009 168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 15 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 15 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/009

168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 15 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA B'PAKKETT WIEHED**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 20 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 20 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

14-il pillola
56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/010	14-il pillola
EU/1/12/773/011	56 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA B' PAKKETT B'HAFNA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 20 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 20 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/012 168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 20 mg pilloli
ruxolitinib

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

Kull pillola fiha 20 mg ruxolitinib (bħala fosfat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli

56 pillola. Il-kontenut tal-pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ mifrud mill-bqija.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/773/012

168 pillola (3x56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jakavi 20 mg pilloli
ruxolitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd



B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Jakavi 5 mg pilloli

Jakavi 10 mg pilloli

Jakavi 15 mg pilloli

Jakavi 20 mg pilloli

ruxolitinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu 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-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet 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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Jakavi u għalxiex jintuża

Jakavi fih is-sustanza attiva ruxolitinib.

Jakavi jintuża sabiex jikkura pazjenti adulti b'milsa mkabbra jew b'sintomi marbuta ma' mjelofibrozi, forma rari ta' kanċer tad-demm.

Jakavi jintuża wkoll sabiex jikkura pazjenti adulti b'poliċitemija vera li jkunu reżistenti jew intolleranti għal hydroxyurea.

Jakavi jintuża wkoll sabiex jikkura pazjenti minn 12-il sena 'l fuq u adulti bil-marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD). Hemm żewġ forom ta' GvHD: forma bikrija msejha GvHD akuta li normalment tiżviluppa kmieni wara t-trapjant u tista' taffettwa l-ġilda, il-fwied u l-passaġġ gastrointestinali, u forma msejha GvHD kronika, li tiżviluppa aktar tard, normalment minn ġimgħat sa xhur wara t-trapjant. Kważi kull organu jista' jiġi affettwat minn GvHD kronika.

Kif jahdem Jakavi

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

Policitemija vera hija disturb tal-mudullun, fejn il-mudullun jipproduci wisq ċelloli ħomor tad-dem. Id-dem jehxien bhala riżultat taż-żieda fiċ-ċelloli ħomor tad-dem. Jakavi jista' jtaffi s-sintomi u jnaqqas id-daqs tal-milsa u l-volum taċ-ċelloli ħomor prodotti f'pazjenti b'policitemija vera billi jimblokka b'mod selettiv enzimi msejha Janus Associated Kinases (JAK1 u JAK2), sabiex b'hekk potenzjalment inaqas ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet vaskulari jew tad-dem serji.

Il-marda tat-trapjant kontra l-ospitant hija kumplikazzjoni li tinholoq 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 msejhin Janus Associated Kinases (JAK1 u JAK2), Jakavi 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 Jakavi jew għala din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jakavi

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

Tihux Jakavi

- jekk inti allergiku għal ruxolitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila jew qed tredda'.

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn tghodd għalik, kellem lit-tabib tiegħek li mbagħad jiddeċiedi jekk għandekx tibda t-trattament b'Jakavi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Jakavi

- jekk tbat minn xi infezzjonijiet. Jista' jkun hemm bżonn li tittratta l-infezzjoni li għandek qabel tibda tiehu Jakavi. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek it-tuberkulosi jew jekk ġejt f'kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi jew kwalunkwe infezzjoni oħra. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek l-epatite B.
- jekk għandek xi problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik doża different ta' Jakavi.
- jekk għandek jew qatt kellek xi problemi fil-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik doża different ta' Jakavi.
- jekk qed tiehu medicini oħrajn (ara s-sezzjoni "Medicini oħra u Jakavi").
- jekk qatt kellek tuberkulosi.
- jekk qatt kellek kanċer, b'mod partikulari kanċer tal-ġilda.
- jekk għandek jew qatt kellek problemi tal-qalb.
- jekk 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.
- jekk tpejjep jew kont tpejjeq qabel.

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek matul it-trattament tiegħek b'Jakavi

- jekk tesperjenza xi tbenġil u/jew fsada għal għarrieda, għejja mhux tas-soltu, qtugħ ta' nifs inti u tagħmel l-eżerċizzju jew waqt li mistrieħ, gilda ċassa f'daqqa, jew infezzjonijiet spissi (dawn huma sinjali ta' disturbu fid-demm).
- jekk qed tesperjenza deni, irjihat jew sintomi ta' infezzjonijiet oħrajn.
- jekk tesperjenza sogħla kronika bi bżieq imċappas bid-demm, deni, għaraq bil-lejl u telf ta' piż (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tuberkulosi).
- jekk għandek xi sintomu minn dawn li ġejjin jew jekk xi hadd 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.
- jekk tiżviluppa xi raxx tal-gilda bl-infafet (dawn huma sinjali ta' hruq ta' Sant'Antnin).
- jekk tinnota bidliet fil-gilda. Dan jista' jirrikjedi osservazzjoni ulterjuri, minħabba li għew irrapportati ċerti tipi ta' kanċer tal-gilda (non-melanoma).
- Jekk f'daqqa waħda tesperjenza qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġh f'sidrek jew uġiġh in-naħa ta' fuq ta' dahrek, nefha f'riġlejk jew f'dirgħajk, uġiġh 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.

Testijiet tad-demm

Qabel ma tibda bit-trattament tiegħek b'Jakavi, it-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm biex jiddetermina b'liema doża l-aħjar li jibdielek. Se jkollok bżonn tagħmel aktar testijiet tad-demm matul it-trattament biex b'hekk it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja l-ammont ta' ċelloli tad-demm (ċelloli bojod, ċelloli ħomor u plejtlits) f'għismek u jevalwa kif qed tirrispondi għat-trattament u jekk Jakavi hux qed ikollu xi effett mhux mixtieq fuq dawn iċ-ċelloli. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġustalek id-doża jew iwaqqaflek it-trattament. It-tabib tiegħek se jiċċekkjak bir-reqqa biex jara hemmx sinjali jew sintomi ta' infezzjoni qabel ma jinbeda t-trattament b'Jakavi u waqtu. It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll b'mod regolari l-livell tal-lipidi (xaħam) fid-demm tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhix maħsuba għall-użu fi tfal jew adolexxenti ta' età anqas minn 18-il sena, li għandhom il-marda tal-mjelofibrozi jew tal-policitemija vera peress li ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Għat-trattament tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant, Jakavi jista' jintuża f'pazjenti minn 12-il sena 'l fuq.

Mediċini oħra u Jakavi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Hu mill-aktar importanti li ssemmi kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin li filhom xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin, minħabba li t-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jaġġustalek id-doża ta' Jakavi.

Dawn li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Jakavi:

- Xi mediċini użati għat-trattament ta' infezzjonijiet. Dawn jinkludu mediċini użati biex wiehed jittratta l-mard tal-moffa (bħalma huma ketoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole u voriconazole), mediċini użati biex wiehed jittratta ċerti tipi ta' infezzjonijiet batteriċi (antibijotiċi 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 C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodone, mediċina biex tittratta d-dipressjoni.
- Mibefradil jew diltiazem, mediċini biex jittrattaw il-pessjoni għolja u l-angina pectoris kronika.
- Cimetidine, mediċina biex tittratta l-aċdu fl-istonku.

Dawn li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Jakavi:

- Avasimibe, medicina biex tittratta l-mard tal-qalb.
- Phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital u anti-epilettiċi oħrajn użati biex iwaqqfu l-aċċessjonijiet.
- Rifabutin jew rifampicin, medicini użati biex jittrattaw it-tuberkolożi (TB).
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), prodott mill-ħxejjex użat biex jittratta d-dipressjoni.

Waqt li qed tieħu Jakavi m'għandek qatt tibda tieħu medicina ġdida mingħajr l-ewwel ma tiċċekkja mat-tabib li ordnalek Jakavi. Dan jinkludi medicini bir-riċetta tat-tabib, medicini mingħajr ir-riċetta tat-tabib u medicini mill-ħxejjex jew alternattivi.

Tqala u treddigh

Tiħux Jakavi waqt it-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek dwar kif tieħu l-mizuri meħtieġa sabiex tevita li toħroġ tqila inti u tieħu t-trattament b'Jakavi.

Treddax waqt li qed tieħu Jakavi. Jekk qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut wara li tieħu Jakavi, issuqx jew thaddem magni.

Jakavi fih il-lattosju u s-sodju

Jakavi fih il-lattosju (zokkor tal-ħalib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott medicinali.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull pillola, jiġifier essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

3. Kif għandek tieħu Jakavi

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

Id-doża ta' Jakavi tiddependi mill-ammont ta' ċelloli tad-demmm tal-pazjent. It-tabib tiegħek se jkejjel l-ammont ta' ċelloli tad-demmm fil-ġisem tiegħek u jara liema hi l-aħjar doża għalik, l-aktar jekk għandek problemi ta' fwied jew kliewi.

- Id-doża tal-bidu rrakkomandata fi mjelofibrozi hija ta' 5 mg darbtejn kuljum, 10 mg darbtejn kuljum, 15 mg darbtejn kuljum jew 20 mg darbtejn kuljum, jiddependi mill-ammont tiegħek ta' ċelloli tad-demmm.
- Id-doża tal-bidu rrakkomandata f'policitemija vera u fil-każ tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant hija ta' 10 mg darbtejn kuljum.
- L-ogħla doża hi ta' 25 mg darbtejn kuljum.

It-tabib tiegħek dejjem se jgħidlek eżattament kemm il-pillola ta' Jakavi għandek tieħu.

Waqt it-trattament it-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek doża anqas jew ogħla jekk ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm juru li dan hu meħtieġ, jekk għandek problemi fil-fwied jew il-kliewi, jew jekk ikollok bżonn ukoll ta' trattament b'ċerti medicini oħrajn.

Jekk qieghed fuq dijaliżi, hu doża waħda jew żewġ doži separati ta' Jakavi dakinhar tad-dijaliżi biss, wara li tkun spicċajt tieħu d-dijaliżi. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk għandekx tieħu doża waħda jew tnejn u kemm-il pillola għandek tieħu għal kull doża.

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

Għandek tibqa' tuża Jakavi sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Dan hu trattament fit-tul.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment il-kundizzjoni tiegħek biex ikun ċert li t-trattament qed iħalli l-effett mixtieq.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tibqa' tiehu Jakavi, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji (eż. disturbi fid-demm), it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn ibiddel l-ammont ta' Jakavi li għandek tiehu jew jgħidlek biex tieqaf tiehu Jakavi għal xi żmien.

Jekk tiehu Jakavi aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar Jakavi milli jkun kitiblek it-tabib, ikkuntattja t-tabib jew l-ispizjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Jakavi

Jekk tinsa tiehu Jakavi sempliċement hu d-doża li jkun imissek meta suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Jakavi

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Jakavi s-sintomi tiegħek relatati mal-mjelofibrozi jew il-poliċitemija vera jistgħu jerġghu lura. Fil-każ tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant, tnaqqis fid-doża tiegħek jew twaqqif tat-trattament tiegħek b'Jakavi jista' jsir jekk tirrispondi għat-trattament u t-tabib tiegħek irid jissorvelja din il-proċedura. Għaldaqstant, m'għandekx tieqaf tiehu Jakavi jew tbiddel id-doża mingħajr ma tiddiskuti qabel mat-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Mjelofibrozi u poliċitemija vera

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji

Fittex għajnuna medika minnufih qabel ma tiehu 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
- tbengil u/jew fsada bla mistenni, għeja mhux tas-soltu, qtugħ ta' nifs inti u tagħmel l-eżercizzju jew meta tkun mistrieħ, gilda bajda mhux tas-soltu, jew infezzjonijiet ta' spiss (sintomi possibbli ta' disturbi fid-demm)
- raxx fil-gilda bl-inafet u l-uġiġ (sintomi possibbli ta' ħruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*))
- deni, irjiħat jew sintomi oħrajn ta' infezzjonijiet
- livell baxx taċ-ċelloli l-ħomor tad-demm (*anemija*), livell baxx taċ-ċelloli l-bojod tad-demm (*newtropenija*) jew livell baxx tal-plejtlits (*tromboċitopenija*)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda fost 10):

- kull sinjal ta' emorragija fil-moħħ, bħalma huma tibdil f'daqqa tal-livell ta' konoxxenza, uġiġ ta' ras persistenti, tirziħ, tingiż, dgħufija jew paraliżi

Effetti sekundarji

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- livell għoli ta' kolesterol jew xaħam fid-demmm (*ipertrigliceridemija*)
- riżultati mhux normali tal-funzjoni tal-fwied
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- zieda fil-piż
- deni, sogħla, diffikultà jew uġiġħ biex tieħu n-nifs, tħarhir, uġiġħ fis-sider meta tieħu n-nifs (sintomi possibbli ta' pulmonite)
- stitikezza
- pressjoni għolja fid-demmm (*ipertensjoni*), li tista' tkun ukoll il-kawża ta' sturdament u wġiġħ ta' ras
- livell għoli ta' lipase fid-demmm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- għadd imnaqqas tat-tliet tipi kollha ta' ċelloli tad-demmm – ċelloli ħomor tad-demmm, ċelloli bojod tad-demmm, u plejtlits (*panċitopenija*)
- 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, uġiġħ fin-naħa tal-lemin tal-istonku, deni u dardir jew rimettar)

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD)

Xi effetti sekundarji jistgħu jkunu serji

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda fost 10):

- deni, uġiġħ, ħmura, u/jew diffikultà biex tieħu n-nifs (jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni biċ-ċitomegalovirus (*infezzjoni biċ-ċitomegalovirus*))
- deni, uġiġħ meta tgħaddi l-awrina (sintomi possibbli ta' infezzjoni fil-passaġġ urinarju)
- rata mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb, deni, konfużjoni u teħid tan-nifs b'għaġla (sintomi possibbli ta' sepsis, li hi kondizzjoni serja li tiġi minħabba infezzjoni li tikkawża infjammazzjoni mifruxa)
- għeja, telqa, ġilda pallida (jistgħu jkunu sintomi ta' anemija li tiġi minħabba livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm), infezzjonijiet frekwenti, deni, dehxieta' bard, griżmejn ħomor jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet (sintomi possibbli ta' newtopenija li tiġi minħabba livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm), fsada jew tbenġil spontanji (sintomi possibbli ta' tromboċitopenija li tiġi minħabba livelli baxxi ta' plejtlits)
- għadd baxx tat-tliet tipi kollha ta' ċelluli tad-demmm - ċelluli ħomor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm, u plejtlits (*panċitopenija*)

Effetti sekundarji oħrajn

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda fost 10):

- livell għoli ta' kolesterol (*iperkolesterolemija*)
- uġiġħ ta' ras
- pressjoni għolja (*ipertensjoni*)
- livell għoli ta' lipase fid-demmm
- testijiet anormali tad-demmm, li jistgħu jindikaw ħsara possibbli lill-frixa (zieda fl-amylase)
- dardir (nawżja)
- riżultati tat-testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied
- zieda fil-livell tal-enzimimi fid-demmm mill-muskoli li jaf jindika ħsara fil-muskoli u/jew tkissir tal-muskolu (zieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm)
- zieda fil-livell tal-creatinine fid-demmm, sustanza li normalment tintehħa mill-kliwi u toħroġ fl-awrina, li tista' tindika li l-kliwi tiegħek mhumiex qed jaħdmu kif suppost (zieda fil-creatinine fid-demmm)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda fost 10):

- deni, uġiġħ, ħmura, u/jew diffikultà biex tieħu n-nifs (sintomi possibbli ta' infezzjoni bil-virus tal-BK)
- zieda fil-piż
- stitikezza

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Jakavi

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Jakavi

- Is-sustanza attiva ta' Jakavi hi ruxolitinib.
- Kull pillola Jakavi tal-5 mg fiha 5 mg ruxolitinib.
- Kull pillola Jakavi tal-10 mg fiha 10 mg ruxolitinib.
- Kull pillola Jakavi tal-15 mg fiha 15 mg ruxolitinib.
- Kull pillola Jakavi tal-20 mg fiha 20 mg ruxolitinib.
- Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate, povidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate.

Kif jidher Jakavi u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Jakavi tal-5 mg huma pilloli tondi bojod jew kwaži bojod b'“NVR” imbazzata fuq naħa waħda u b'“L5” mbuzzata fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Jakavi tal-10 mg huma pilloli tondi bojod jew kwaži bojod b'“NVR” imnaqqxa fuq naħa waħda u b'“L10” imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Jakavi tal-15 mg huma pilloli ovali bojod jew kwaži bojod b'“NVR” imbazzata fuq naħa waħda u b'“L15” mbuzzata fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Jakavi tal-20 mg huma pilloli tawwalija bojod jew kwaži bojod b'“NVR” imbazzata fuq naħa waħda u b'“L20” mbuzzata fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Jakavi huma jiġu fi pakketti b'folji li fihom 14 jew 56 pillola jew pakketti b'hafna li fihom 168 (3 pakketti ta' 56) pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

Manifattur

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>