

**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
AZIENDA SANITARIA LOCALE N. 2 OLBIA**

DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO

N. 848 DEL 13/07/2015

OGGETTO: ACQUISTO DI FARMACO (JAKAVI). SERVIZIO FARMACIA
TERRITORIALE

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

DOTT. PAOLO TECLEME

(firma digitale apposta)

ACQUISITI I PARERI DI			
DIRETTORE SANITARIO		DIRETTORE AMMINISTRATIVO	
DOTT. SALVATORICO ORTU		DOTT. DAVID HARRIS	
FAVOREVOLE	X	FAVOREVOLE	X
CONTRARIO		CONTRARIO	
<i>(firma digitale apposta)</i>		<i>(firma digitale apposta)</i>	

La presente Deliberazione	
è soggetta al controllo preventivo di cui al comma 1 dell'art. 29 della L. R. 10 / 2006	
viene comunicata al competente Assessorato regionale, ai sensi del comma 2 dell'art. 29 della L. R. 10 / 2006, qualora comportante impegno di spesa inferiore a euro 5.000.000	
STRUTTURA PROPONENTE SERVIZIO PROVVEDITORATO E AMMINISTRAZIONE PATRIMONIALE	

Si attesta che la presente deliberazione viene pubblicata nell'Albo Pretorio on-line della ASL n. 2 di Olbia	
Dal 13/07/2015	Al 28/07/2015
Area Affari Generali, Affari Legali, Comunicazione	

Su proposta del Direttore del Servizio Provveditorato e Amministrazione Patrimoniale e su istanza della Servizio Farmacia Territoriale;

PREMESSO quanto segue:

che il Servizio Farmacia Territoriale ha fatto richiesta di acquisto, con note np 4550 del 08/06/2015 di n. 32 confezioni e np 4832 del 22/06/2015 di n. 48 conf., del farmaco Jakavi 5 mg della Ditta Novartis Farma spa in quanto sono presenti in questa Asl alcuni pazienti, affetti dalla patologia oncologica mielofibrosi, che utilizzano tale farmaco; la Responsabile del Servizio Farmacia Territoriale precisa che ***“tale farmaco non ha analogo per dosaggio e quindi prodotto unico non presente in alcuna gara farmaci”***;

VERIFICATO che l'Azienda non può Servirsi del Mercato Elettronico della Consip in quanto il farmaco richiesto non risulta presente nella vetrina Me.Pa (sezione prodotti farmaceutici);

ACCERTATA come da soprascritta dichiarazione, la particolarità della fornitura richiesta e visto il D.Lgs 163/06 art. 57 co.2 lett. b che consente la procedura negoziata qualora per motivi di natura tecnica o artistica ovvero attinenti alla tutela di diritti esclusivi il contratto può essere affidato ad un operatore economico;

ATTESO CHE con nota PG/2015/26938 del 25/06/2015 la Ditta in parola è stata invitata a presentare offerta sulla piattaforma dell'Albo Fornitori aziendale;

Nei tempi fissati in atti di gara la ditta ha inserito a sistema l'offerta allegata acquisita agli atti con protocollo PG/2015/29395 del 08/07/2015;

Di seguito la sintesi dell'offerta presentata:

codice	descrizione	quantità	costo confezione e netto iva	totale netto iva
AIC 042226050	JAKAVI 5 mg	80	1.800,20 - 45,35% sconto = 1.549,96	€ 123.996,81 28

RITENUTO pertanto di aggiudicare la procedura negoziata diretta per la fornitura dei farmaci più sopra dettagliati a favore della Ditta Novartis Farma, per un importo complessivo di € 123.996,8128 netto iva;

Visti :

il D. Lgs. 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;

il D.Lgs. 12 aprile 2006, n.163 e successive modificazioni ed integrazioni, con particolare riferimento all'art.57 co.2 lett. b

il D.P.R. 207/2010

la L. R. 28 luglio 2006, n. 10;

la L. R. 24 marzo 1997, n. 10 e successive modificazioni ed integrazioni.

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

per i motivi sopra espressi,

DELIBERA

- Di autorizzare l'acquisto di seguito dettagliato dalla Ditta Novartis Farma, ai sensi dell'art. 57 comma 2 lettera b del D.Lgs 163/2006, ss.mm.ii, con le modalità di seguito specificate:

Ditta Novartis Farma spa				
quantità	codice	descrizione	costo conf netto iva	Totale netto iva
80	AIC 042226050	JAKAVI 5 mg	1.800,20 - 45,35% sconto = 1.549,96	€ 123.996,8128

-di imputare la spesa secondo la tabella di seguito specificata:

ANNO	UFF AUTORIZZ.	MACRO	NUMERO CONTO	IMPORTO (IVA INCL.)
2015	UA2_FARM	1	A501010101	136.396,49408

- di nominare responsabile dell'esecuzione del contratto il Servizio Farmaceutico Territoriale;

-di dare atto che la Farmacia Territoriale provvederà alla liquidazione delle fatture, previo riscontro della regolarità delle forniture, con le modalità indicate nella nota della Direzione Amministrativa Aziendale avente protocollo NP/2015/3121 del 26/03/2015;

-di disporre che nel contratto sia inserita apposita clausola di risoluzione anticipata in ipotesi di sopravvenute esigenze pubblicistiche connesse alla riforma del SSR in itinere;

-di trasmettere il presente provvedimento al Servizio Contabilità e Bilancio, all'Area Programmazione, Controllo e Committenza e alla Farmacia Territoriale per i provvedimenti di competenza;

- di comunicare il presente atto all'Assessorato regionale all'Igiene, Sanità e Assistenza sociale, ai sensi dell'art. 29 comma 2, della Legge regionale 28 luglio 2006, n. 10.

II Commissario

Straordinario

Dr. Paolo

Tecleme

Allegati: n. 5
Per il Servizio Provveditorato
R. Di Gennaro
F. Nuonno
Codice Servizio 185/2015

ASL2

Prot. 2015/29395 del 08/07/2015 or

Mitt : NOVARTIS FARMA

Ass : Servizio provveditorato e amminis



Gianbattista Osio
Hospital Tenders Service

Novartis Farma S.p.A.
Sede di Origgio
Largo Umberto Boccioni, 1
I - 21040 Origgio (VA)

Tel. 39 - 029654.1
Fax 39 - 029654.3193
Internet: customerservice.osp
@novartis.com

Spett.le
AZIENDA UNITA SANIT LOCALE 2
VIALE ALDO MORO
07026 OLBIA-OT
Cl: 192010

Origgio, 01/07/2015
Prot. n. GO/631/2015/LB

OGGETTO : Preventivo per la specialità medicinale JAKAVI 5 Mg su Albo Fornitori.

Il sottoscritto Gianbattista Osio, nato a Vaprio D'Adda (MI) il 24/06/1971, residente a Senago (MI) in Via Belluno n. 9, Codice Fiscale SOIGBT71H24L667J, in qualità di Procuratore in rappresentanza della NOVARTIS FARMA S.p.A. con sede legale in Origgio VA - Largo Umberto Boccioni, 1- Codice Fiscale 07195130153- Partita I.V.A. 02385200122, in relazione alla lettera d'invito Prot. N.°PG/2015/26938 relativa alla fornitura in oggetto,

DICHIARA CHE

Gli oneri della sicurezza incidono sul prezzo offerto per Euro 0,00

Ciò premesso, il sottoscritto, in nome e per conto della NOVARTIS FARMA S.p.A. si impegna a fornirVi i prodotti di seguito indicati per tutto il periodo di fornitura alle seguenti condizioni:

Principio attivo: ruxolitinib

JAKAVI 5 mg compresse

Conf. da: blister 56 compresse

Codice A.I.C.: 042226050 - ATC: L01XE18 - Fascia: H

Codice interno: 725346

IVA: 10%

Prezzo al pubbl. Conf. (con IVA)

Prezzo al pubbl. Unit. (con IVA)

Prezzo al pubbl. a Conf. (s/ IVA)

Prezzo al Pubbl unit. (s/I.V.A.)

Prezzo a conf. ex-factory (s/ IVA)

Prezzo unit. ex-factory (s/I.V.A.)

Sconto su Pr. Pubbl. (s/I.V.A.)

Prezzo conf. Offerto (s/I.V.A.)

Prezzo conf. offerto (con IVA)

Prezzo unit. offerto (s/I.V.A.)

Prezzo unit. offerto (con IVA)

€ 3.119,58 (tremilacentodiciannove, cinquantotto)
€ 55,70679 (cinquantacinque, settantamila seicentoseptantenne)
€ 2.835,98 (duemilaottocentotrentacinque, novantotto)
€ 50,64254
(cinquanta, sessantaquattromiladuecentocinquantaquattro)
€ 1.890,20 (milleottocentonovanta, venti)
€ 33,75357 (trentatre, settantacinquemilatrecentocinquantesette)
45,35% (quarantacinque, trentacinque per cento)
€ 1.549,96 (millecinquecentoquarantanove, novantasei)
€ 1.704,96 (millesettecentoquattro, novantasei)
€
27,67786 (ventisette, sessantasettemilasettecentoottantasei)
€ 30,445646

Decreto Legislativo 196/03. Protezione dati personali - La nostra Società tratta i Vostri dati di cui dispone al solo fine dello svolgimento dei rapporti con Voi intercorrenti. In relazione a tale trattamento potete esercitare i diritti previsti dall'art. 7 del predetto decreto.

Novartis Farma S.p.A.
Sede legale:
I - 21040 Origgio (Varese)
Largo Umberto Boccioni, 1
Cas. Post. 88 21047
Saronno

Capitale Sociale
Euro 18.200.000 i.v.
Reg. Impr. Varese
41707/1997

Cod. Fisc.
n. 07195130153
Partita IVA
02385200122

Stabilimento
Via Provinciale Schito, 131
80058 Torre Annunziata NA

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 71,45 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse rotonde bianche-quasi bianche di circa 7,5 mm di diametro contrassegnate con "NVR" su un lato e "L5" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mielofibrosi (MF)

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

Policitemia vera (PV)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Jakavi deve essere iniziato solo da un medico esperto nella somministrazione di agenti antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con Jakavi si deve effettuare una conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi.

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

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata di Jakavi nella mielofibrosi è di 15 mg due volte al giorno per i pazienti

con una conta piastrinica tra $100.000/\text{mm}^3$ e $200.000/\text{mm}^3$ e di 20 mg due volte al giorno per i pazienti con una conta piastrinica $>200.000/\text{mm}^3$. La dose iniziale raccomandata di Jakavi nella policitemia vera è di 10 mg per via orale due volte al giorno.

Le informazioni per raccomandare una dose iniziale per i pazienti con conte piastriniche tra $50.000/\text{mm}^3$ e $<100.000/\text{mm}^3$ sono limitate. La dose massima iniziale raccomandata in questi pazienti è di 5 mg due volte al giorno e deve essere incrementata con cautela.

Modifiche della dose

Le dosi possono essere titolate sulla base della sicurezza e dell'efficacia. Il trattamento deve essere interrotto per conte piastriniche inferiori a $50.000/\text{mm}^3$ o conte assolute di neutrofili inferiori a $500/\text{mm}^3$. Nella PV, il trattamento deve anche essere interrotto quando l'emoglobina è inferiore a 8 g/dl. Dopo il recupero delle conte ematiche sopra questi livelli, la somministrazione può essere ripresa con dosi di 5 mg due volte al giorno, gradualmente aumentate sulla base di un accurato monitoraggio della conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi.

Devono essere considerate riduzioni di dose se la conta piastrinica scende al di sotto di $100.000/\text{mm}^3$, con l'obiettivo di evitare interruzioni di dose per trombocitopenia. Nella PV, riduzioni di dose devono essere considerate se l'emoglobina scende al di sotto di 12 g/dl e sono raccomandate se si scende al di sotto di 10 g/dl.

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

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

La dose massima di Jakavi è di 25 mg due volte al giorno.

Aggiustamento della dose in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4 o fluconazolo

Quando Jakavi viene somministrato con forti inibitori del CYP3A4 o inibitori degli enzimi sia CYP2C9 che CYP3A4 (es. fluconazolo), la dose unitaria di Jakavi deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrarsi due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda un monitoraggio più frequente (es. due volte la settimana) dei parametri ematologici e dei segni e sintomi clinici delle reazioni avverse al farmaco correlate a Jakavi durante la somministrazione di forti inibitori del CYP3A4 o inibitori degli enzimi sia CYP2C9 che CYP3A4.

Categorie particolari di pazienti

Compromissione renale

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

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) la dose iniziale raccomandata per i pazienti con MF, basata sulla conta piastrinica, deve essere ridotta di circa il 50% da somministrarsi due volte al giorno. La dose iniziale raccomandata per i pazienti con PV con grave compromissione renale è di 5 mg due volte al giorno. Durante il trattamento con Jakavi i pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia.

I dati per determinare le migliori opzioni di dose per i pazienti in emodialisi con malattia renale in fase terminale (end-stage renal disease, ESRD) sono limitati. Simulazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche basate sui dati disponibili in questa popolazione suggeriscono che la dose iniziale per i pazienti con MF in emodialisi con ESRD è una dose singola di 15-20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore, da somministrarsi dopo la dialisi e solo il giorno dell'emodialisi. Per i pazienti con MF con una conta piastrinica tra $100.000/\text{mm}^3$ e $200.000/\text{mm}^3$ la dose singola raccomandata è di 15 mg. Per i pazienti con MF con una conta piastrinica $>200.000/\text{mm}^3$

la dose raccomandata è una dose singola di 20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore. Dosi successive (singola somministrazione o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore) devono essere somministrate solo nei giorni di emodialisi dopo ogni seduta di dialisi.

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

Compromissione epatica

Nei pazienti con qualsiasi tipo di compromissione epatica la dose iniziale raccomandata basata sulla conta piastrinica deve essere ridotta di circa il 50% da somministrarsi due volte al giorno. Le dosi successive devono essere aggiustate sulla base di un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia. Nei pazienti con compromissione epatica diagnosticata durante il trattamento con Jakavi si devono monitorare le conte ematiche complete, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi, almeno ogni una-due settimane per le prime 6 settimane dopo l'inizio della terapia con Jakavi e poi come clinicamente indicato una volta che la funzione epatica e le conte ematiche si sono stabilizzate. La dose di Jakavi può essere titolata per ridurre il rischio di citopenia.

Persone anziane (≥65 anni)

Per le persone anziane non sono raccomandati ulteriori aggiustamenti di dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Jakavi nei bambini fino a 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Interruzione del trattamento

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

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

Modo di somministrazione

Jakavi deve essere assunto per via orale, con o senza cibo.

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

4.3 Controindicazioni

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

Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mielosoppressione

Il trattamento con Jakavi può causare reazioni avverse al farmaco di tipo ematologico, incluse trombocitopenia, anemia e neutropenia. Prima di iniziare la terapia con Jakavi si deve effettuare una conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti con conta piastrinica inferiore a $50.000/\text{mm}^3$ o conta assoluta di neutrofili

inferiore a $500/\text{mm}^3$ (vedere paragrafo 4.2).

E' stato osservato che i pazienti con basse conte piastriniche ($<200.000/\text{mm}^3$) all'inizio della terapia sono più predisposti a sviluppare trombocitopenia durante il trattamento.

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

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

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

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

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

Infezioni

I pazienti devono essere valutati per il rischio di sviluppare gravi infezioni batteriche, micobatteriche, micotiche e virali. Nei pazienti con MF trattati con Jakavi è stata riportata tubercolosi. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva o inattiva ("latente"), secondo le raccomandazioni locali. Questo può includere la storia medica, il possibile precedente contatto con la tubercolosi, e/o lo screening adeguato come radiografia dei polmoni, test della tubercolina e/o saggio di rilascio di interferone-gamma, come applicabili. Si ricorda ai medici il rischio di risultati falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, soprattutto in pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi. La terapia con Jakavi non deve essere iniziata fintanto che gravi infezioni attive si siano risolte. I medici devono osservare attentamente i pazienti in trattamento con Jakavi per segni e sintomi di infezioni e intraprendere prontamente un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Aumenti della carica virale dell'epatite B (titolo HBV-DNA), con e senza associati aumenti di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi, sono stati riportati in pazienti con infezioni croniche da HBV che assumevano Jakavi. L'effetto di Jakavi sulla replicazione virale in pazienti con infezione cronica da HBV non è noto. I pazienti con infezione cronica da HBV devono essere trattati e monitorati secondo le linee guida cliniche.

Herpes zoster

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

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

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

Cancro della pelle non melanoma

Cancro della pelle non melanomi (NMSCs) sono stati riportati in pazienti trattati con ruxolitinib. La maggior parte di questi pazienti aveva anamnesi di trattamenti prolungati con idrossiurea e precedenti NMSC o lesioni cutanee precancerose. Una relazione causale con ruxolitinib non è stata stabilita. Si raccomandano esami cutanei periodici per i pazienti che hanno un aumentato rischio di cancro della pelle.

Categorie particolari di pazienti

Compromissione renale

Nei pazienti con grave compromissione renale la dose iniziale di Jakavi deve essere ridotta. La dose iniziale per i pazienti con MF in emodialisi con malattia renale in fase terminale deve essere basata sulla conta piastrinica (vedere paragrafo 4.2). Dosi successive (dose singola di 20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore in pazienti con MF; dose singola di 10 mg o due dosi di 5 mg prese a distanza di 12 ore in pazienti con PV) devono essere somministrate solo nei giorni di emodialisi dopo ogni seduta di dialisi. Modifiche aggiuntive della dose devono essere fatte con un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica la dose iniziale di Jakavi deve essere ridotta di circa il 50%. Ulteriori modifiche della dose devono essere basate sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni

Se Jakavi viene somministrato in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4 o inibitori degli enzimi sia CYP2C9 che CYP3A4 (es. fluconazolo), la dose unitaria di Jakavi deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno (per la frequenza del monitoraggio vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

L'uso concomitante di terapie citoriduttive o fattori di crescita ematopoietici con Jakavi non è stato studiato. La sicurezza e l'efficacia di queste somministrazioni concomitanti non sono note (vedere paragrafo 4.5).

Effetti dell'interruzione del trattamento

A seguito dell'interruzione o sospensione di Jakavi, i sintomi della MF possono ripresentarsi nel corso di circa una settimana. Ci sono stati casi di pazienti che hanno sospeso Jakavi che hanno sofferto eventi più gravi, specialmente in presenza di una malattia intercorrente acuta. Non è stato stabilito se la brusca sospensione di Jakavi abbia contribuito a questi eventi. A meno che non sia necessaria una brusca sospensione, si può considerare una graduale riduzione della dose di Jakavi, sebbene l'utilità della riduzione non sia dimostrata.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

Interazioni con conseguente riduzione della dose di ruxolitinib

Inibitori del CYP3A4

Forti inibitori del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir,

posaconazolo, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo)

In soggetti sani la somministrazione concomitante di Jakavi (dose singola di 10 mg) con un forte inibitore del CYP3A4, ketoconazolo, ha determinato C_{max} e AUC di ruxolitinib superiori rispettivamente del 33% e del 91% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo. La somministrazione concomitante con ketoconazolo ha prolungato l'emivita da 3,7 a 6,0 ore.

Quando si somministra Jakavi con potenti inibitori del CYP3A4, la dose unitaria di Jakavi deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno. I pazienti devono essere attentamente monitorati (es. due volte la settimana) per citopenia e la dose titolata sulla base della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori sia del CYP2C9 che del CYP3A4

Sulla base di dati di modelling *in silico*, una riduzione della dose del 50% deve essere considerata quando si usano medicinali che sono inibitori degli enzimi sia CYP2C9 che CYP3A4 (es. fluconazolo).

Induttori enzimatici

Induttori del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, avasimibe, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampina (rifampicina), erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*))

I pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose titolata sulla base della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafo 4.2).

In soggetti sani trattati con ruxolitinib (dose singola di 50 mg) dopo il potente induttore del CYP3A4 rifampicina (dose di 600 mg/die per 10 giorni), l'AUC di ruxolitinib è risultata più bassa del 70% rispetto a quella ottenuta dopo la somministrazione di Jakavi da solo. L'esposizione dei metaboliti attivi di ruxolitinib è risultata invariata. Complessivamente, l'attività farmacodinamica di ruxolitinib è risultata simile, suggerendo che l'induzione del CYP3A4 ha determinato un effetto farmacodinamico minimo. Tuttavia, questo può essere correlato all'alta dose di ruxolitinib che ha determinato effetti farmacodinamici vicini alla E_{max} . E' possibile che nel singolo paziente, un aumento della dose di ruxolitinib sia necessario quando si inizia il trattamento con un forte induttore enzimatico.

Altre interazioni da tenere in considerazione che influiscono su ruxolitinib

Inibitori lievi o moderati del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, ciprofloxacina, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina)

In soggetti sani la somministrazione concomitante di ruxolitinib (dose singola di 10 mg) con eritromicina 500 mg due volte al giorno per quattro giorni ha determinato C_{max} e AUC di ruxolitinib superiori rispettivamente del 8% e del 27% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo.

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

Effetti di ruxolitinib su altri medicinali

Sostanze trasportate dalla glicoproteina-P o da altri trasportatori

Ruxolitinib può inibire la glicoproteina P (P-glycoprotein, P-gp) e la proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) nell'intestino. Questo può determinare un aumento dell'esposizione sistemica dei substrati di questi trasportatori, ad esempio dabigatran etexilato, ciclosporina, rosuvastatina e potenzialmente digossina. Si consiglia il monitoraggio terapeutico del farmaco (therapeutic drug monitoring, TDM) o il monitoraggio clinico della sostanza interessata.

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

Fattori di crescita ematopoietica

L'uso concomitante di fattori di crescita ematopoietica e Jakavi non è stato studiato. Non è noto se l'inibizione della Janus Associated Kinase (JAK) da parte di Jakavi riduca l'efficacia dei fattori di crescita ematopoietica o se i fattori di crescita ematopoietica influenzino l'efficacia di Jakavi (vedere paragrafo 4.4).

Terapie citoriduttrici

L'uso concomitante di terapie citoriduttrici e Jakavi non è stato studiato. La sicurezza e l'efficacia di questa somministrazione concomitante non sono note (vedere paragrafo 4.4).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e contraccezione nelle donne

Non ci sono dati relativi all'uso di Jakavi in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato che ruxolitinib è embriotossico e fetotossico. Non è stata osservata teratogenicità in ratti o conigli. Tuttavia, rispetto alla dose clinica più alta, i margini di esposizione sono stati bassi e i risultati sono quindi di limitata rilevanza per gli esseri umani (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. A scopo precauzionale, l'uso di Jakavi è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Jakavi. In caso di gravidanza durante il trattamento con Jakavi, si deve eseguire una valutazione del rischio/beneficio su base individuale con una accurata informazione per quanto riguarda i potenziali rischi per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza è basata su un totale di 855 pazienti (con MF o PV) trattati con Jakavi in studi di fase 2 e 3.

Mielofibrosi

Nel periodo di randomizzazione dei due studi registrativi, COMFORT-I e COMFORT-II, la durata mediana dell'esposizione a Jakavi è stata di 10,8 mesi (range 0,3-23,5 mesi). La maggior parte dei

pazienti (68,4%) è stata trattata per almeno 9 mesi. Dei 301 pazienti, 111 (36,9%) avevano una conta piastrinica al basale compresa tra 100.000/mm³ e 200.000/mm³ e 190 (63,1%) avevano una conta piastrinica al basale >200.000/mm³.

In questi studi clinici, la sospensione a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nell'11,3% dei pazienti.

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

Le reazioni avverse al farmaco di tipo ematologico (ogni grado del Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) comprendevano anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) e neutropenia (16,6%).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia sono effetti correlati alla dose.

Le tre reazioni avverse al farmaco di tipo non ematologico più frequenti sono state lividi (21,3%), capogiri (15,3%) e mal di testa (14,0%).

Le tre anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti sono state aumento dell'alanina aminotransferasi (27,2%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (19,9%) e ipercolesterolemia (16,9%). Negli studi clinici di fase 3 in MF non sono stati osservati ipercolesterolemia o aumento dell'aspartato aminotransferasi di grado 3 o 4 CTCAE né aumento dell'alanina aminotransferasi di grado 4 CTCAE.

Sicurezza a lungo termine: Come previsto, con un periodo di follow-up prolungato, la frequenza cumulativa di alcuni eventi avversi è aumentata nella valutazione dei dati di sicurezza a 3 anni di follow-up (durata mediana dell'esposizione di 33,2 mesi nel COMFORT-I e nel COMFORT-II per i pazienti inizialmente randomizzati a ruxolitinib) provenienti dai 457 pazienti con mielofibrosi trattati con ruxolitinib durante i periodi di randomizzazione e di estensione dei due studi registrativi di fase 3. Questa valutazione ha incluso i dati provenienti dai pazienti che sono stati inizialmente randomizzati a ruxolitinib (N=301) e dai pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib dopo il cross-over dai bracci del trattamento di controllo (N=156). Con questi dati aggiornati, l'interruzione della terapia a causa di eventi avversi è stata osservata nel 17,1% dei pazienti trattati con ruxolitinib.

Policitemia vera

La sicurezza di Jakavi è stata valutata in 110 pazienti con PV nello studio RESPONSE di fase 3, randomizzato, controllato, in aperto. Le reazioni avverse al farmaco elencate qui sotto riflettono il periodo iniziale dello studio (fino alla settimana 32) con equivalente esposizione a ruxolitinib e alla migliore terapia disponibile, corrispondente a una durata mediana dell'esposizione a Jakavi di 7,8 mesi. L'età media dei pazienti trattati con Jakavi era intorno a 60 anni.

La sospensione a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 3,6% dei pazienti trattati con Jakavi e nell'1,8% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile.

Le reazioni avverse ematologiche (ogni grado CTCAE) comprendevano anemia (43,6%) e trombocitopenia (24,5%). Anemia o trombocitopenia di grado 3 e 4 CTCAE sono state riportate rispettivamente nell'1,8% o nel 5,5%.

Le tre reazioni avverse non ematologiche più frequenti sono state capogiri (15,5%), stipsi (8,2%) e herpes zoster (6,4%).

Le tre anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti (ogni grado CTCAE) sono state ipercolesterolemia (30,0%), aumento dell'alanina aminotransferasi (22,7%) e aumento dell'aspartato aminotransferasi (20,9%). Sono state tutte di grado 1 e 2 CTCAE con l'eccezione di un evento di aumento dell'alanina aminotransferasi di grado 3 CTCAE.

Sicurezza a lungo termine: I pazienti hanno avuto una durata mediana dell'esposizione a Jakavi di

18,6 mesi (range 0,3-35,9 mesi). Con una più lunga esposizione, la frequenza degli eventi avversi è aumentata; tuttavia non sono emersi nuovi segnali di sicurezza. Quando aggiustati per l'esposizione, i tassi degli eventi avversi sono stati generalmente comparabili con quelli osservati durante il periodo iniziale di studio.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse al farmaco dagli studi clinici

Nel programma degli studi clinici la gravità delle reazioni avverse al farmaco è stata valutata sulla base dei CTCAE, che definiscono grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = grave e grado 4 = potenzialmente fatale.

Le reazioni avverse al farmaco dagli studi clinici (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di frequenza. Inoltre, per ogni reazione avversa al farmaco la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1 Categoria di frequenza delle reazioni avverse al farmaco riportate negli studi di fase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)

Reazione avversa al farmaco	Categoria di frequenza per pazienti con MF	Categoria di frequenza per pazienti con PV
Infezioni e infestazioni		
Infezioni del tratto urinario ^{a,d}	Molto comune	Comune
Herpes zoster ^{a,d}	Comune	Comune
Tubercolosi ^e	Non comune	-
Patologie del sistema emolinfopoietico^{b,d}		
Anemia ^b	-	-
Grado 4 CTCAE ^c ($< 6.5 \text{ g/dl}$)	Molto comune	Non comune
Grado 3 CTCAE ^c ($< 8.0 - 6.5 \text{ g/dl}$)	Molto comune	Non comune
Ogni grado CTCAE ^c	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia ^b		
Grado 4 CTCAE ^c ($< 25,000/\text{mm}^3$)	Comune	Non comune
Grado 3 CTCAE ^c ($50,000 - 25,000/\text{mm}^3$)	Comune	Comune
Ogni grado CTCAE ^c	Molto comune	Molto comune
Neutropenia ^b		
Grado 4 CTCAE ^c ($< 500/\text{mm}^3$)	Comune	-
Grado 3 CTCAE ^c ($< 1,000 - 500/\text{mm}^3$)	Comune	-

Ogni grado CTCAE ^c		Molto comune	-
Sanguinamento (ogni sanguinamento, compreso sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi e altri sanguinamenti)		Molto comune	Molto comune
Sanguinamento intracranico		Comune	-
Sanguinamento gastrointestinale		Comune	-
Lividi		Molto comune	Molto comune
Altri sanguinamenti (incluse epistassi, emorragia post-intervento ed ematuria)		Comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Aumento di peso ^a		Molto comune	Comune
Ipercolesterolemia ^b Gradi 1 e 2 CTCAE ^c		Molto comune	Molto comune
Ipertrigliceridemia ^b Grado 1 CTCAE ^c		-	Molto comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiri ^a		Molto comune	Molto comune
Mal di testa ^a		Molto comune	-
Patologie gastrointestinali			
Flatulenza ^a		Comune	-
Stipsi ^a		-	Comune
Patologie epatobiliari			
Alanina aminotransferasi aumentata ^b			
Grado 3 CTCAE ^c (> 5x – 20x LSN)		Comune	Non comune
Ogni grado CTCAE ^c		Molto comune	Molto comune
Aspartato aminotransferasi aumentata ^b			
Ogni grado CTCAE ^c		Molto comune	Molto comune
Patologie vascolari			
Iperensione ^a		-	Molto comune
^a La frequenza si basa sui dati degli eventi avversi. - Un soggetto con insorgenze multiple di una reazione avversa al farmaco (adverse drug reaction, ADR) è conteggiato solo una volta in quella categoria di ADR. - ADRs segnalate durante il trattamento o fino a 28 giorni dopo la fine del trattamento. ^b La frequenza si basa sui valori di laboratorio. - Un soggetto con insorgenze multiple di una ADR è conteggiato solo una volta in quella categoria di ADR. - ADRs segnalate durante il trattamento o fino a 28 giorni dopo la fine del trattamento. ^c Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 3.0; grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = grave, grado 4 = minaccioso per la vita ^d Queste ADRs sono discusse nel testo. ^e La frequenza si basa su tutti i pazienti esposti a ruxolitinib negli studi clinici (N=4755)			

Alla sospensione, i pazienti con MF possono accusare un ritorno dei sintomi della MF come stanchezza, dolore alle ossa, febbre, prurito, sudorazione notturna, splenomegalia sintomatica e perdita di peso. Negli studi clinici in MF il punteggio totale dei sintomi della MF è ritornato gradualmente al

valore basale entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse al farmaco selezionate

Anemia

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

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

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

Nel periodo di randomizzazione degli studi registrativi, anemia è stata meno frequente nei pazienti con PV che nei pazienti con MF (43,6% verso 82,4%). Gli eventi di grado 3 e 4 CTCAE sono stati riportati nell'1,8% della popolazione con PV, mentre nei pazienti con MF la frequenza è stata del 42,56%.

Trombocitopenia

Negli studi clinici di fase 3 in MF, nei pazienti che hanno sviluppato trombocitopenia di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di circa 8 settimane. La trombocitopenia è stata generalmente reversibile con la riduzione della dose o con l'interruzione della dose. Il tempo mediano di ritorno della conta piastrinica al di sopra di 50.000/mm³ è stato di 14 giorni. Durante il periodo di randomizzazione, trasfusioni piastriniche sono state somministrate al 4,7% dei pazienti trattati con Jakavi e al 4,0% dei pazienti trattati con i regimi di controllo. L'interruzione del trattamento a causa di trombocitopenia si è verificata nello 0,7% dei pazienti trattati con Jakavi e nello 0,9% dei pazienti trattati con i regimi di controllo. I pazienti con una conta piastrinica da 100.000/mm³ a 200.000/mm³ prima di iniziare Jakavi hanno avuto con maggior frequenza trombocitopenia di grado 3 o 4 in confronto ai pazienti con una conta piastrinica >200.000/mm³ (64,2% verso 38,5%).

Nel periodo di randomizzazione degli studi registrativi, la percentuale di pazienti che ha manifestato trombocitopenia è stata inferiore nei pazienti con PV (24,5%) rispetto ai pazienti con MF (69,8%). La frequenza di trombocitopenia grave (cioè di grado 3 e 4 CTCAE) è stata inferiore nei pazienti con PV (5,5) rispetto ai pazienti con MF (11,6%).

Neutropenia

Negli studi clinici di fase 3 in MF, nei pazienti che hanno sviluppato neutropenia di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di 12 settimane. Durante il periodo di randomizzazione, sospensioni o riduzioni della dose a causa di neutropenia sono state riportate nell'1,0% dei pazienti, e lo 0,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di neutropenia.

Nel periodo di randomizzazione degli studi registrativi in pazienti con PV, neutropenia è stata riportata in due pazienti (1,8%) uno dei quali ha sviluppato neutropenia di grado 4 CTCAE.

Sanguinamento

Negli studi registrativi di fase 3 in MF sono stati riportati eventi di sanguinamento (incluso sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi e altri eventi di sanguinamento) nel 32,6% dei pazienti esposti a Jakavi e nel 23,2% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento (placebo o la migliore terapia disponibile). La frequenza degli eventi di grado 3-4 è stata simile per i pazienti trattati con Jakavi o i trattamenti di riferimento (4,7% verso 3,1%). La maggioranza dei pazienti con eventi di sanguinamento durante il trattamento ha riportato lividi (65,3%). Lividi sono stati più frequentemente segnalati nei pazienti in trattamento con Jakavi rispetto ai trattamenti di riferimento (21,3% verso

11,6%). Sanguinamento intracranico è stato segnalato nell'1% dei pazienti esposti a Jakavi e nello 0,9% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Sanguinamento gastrointestinale è stato segnalato nel 5,0% dei pazienti esposti a Jakavi rispetto al 3,1% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Altri eventi di sanguinamento (inclusi ad esempio eventi di epistassi, emorragia post-intervento ed ematuria) sono stati segnalati nel 13,3% dei pazienti trattati con Jakavi e nel 10,3% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento.

Nel periodo di randomizzazione degli studi registrativi in pazienti con PV, eventi di sanguinamento (inclusi sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi e altri eventi di sanguinamento) sono stati riportati nel 20% dei pazienti trattati con Jakavi e nel 15,3% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile. Lividi sono stati riportati con frequenza simile nei bracci con Jakavi e la migliore terapia disponibile (10,9% verso 8,1%). Nessun evento di sanguinamento intracranico o di emorragia gastrointestinale è stato riportato nei pazienti trattati con Jakavi. Un paziente trattato con Jakavi ha manifestato un evento di sanguinamento di grado 3 (emorragia post-intervento); non è stato riportato alcun evento di sanguinamento di grado 4. Altri eventi di sanguinamento (incluse epistassi, emorragia post-intervento, sanguinamento delle gengive) sono stati riportati nell'11,8% dei pazienti trattati con Jakavi e nel 6,3% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile.

Infezioni

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

Nel periodo di randomizzazione dello studio registrativo in pazienti con PV, è stata riportata una (0,9%) infezione del tratto urinario di grado 3 CTCAE e nessuna di grado 4. La percentuale di herpes zoster è stata leggermente più alta nei pazienti con PV (6,4%) rispetto ai pazienti con MF (4,0%). C'è stato un caso di neuralgia post-erpetica di grado 3 CTCAE tra i pazienti con PV:

Aumento della pressione sistolica

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

Nel periodo di randomizzazione dello studio registrativo in pazienti con PV, la pressione sistolica media è aumentata di 0,65 mmHg nel braccio con Jakavi verso una diminuzione di 2 mmHg nel braccio con la migliore terapia disponibile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

Non è da attendersi che l'emodialisi aumenti l'eliminazione di ruxolitinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01XE18

Meccanismo d'azione

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

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Mielofibrosi

Due studi di fase 3, randomizzati (COMFORT-I e COMFORT-II) sono stati condotti in pazienti con MF (mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale). In entrambi gli studi, i pazienti avevano splenomegalia palpabile di almeno 5 cm al di sotto del margine costale e una categoria di rischio intermedio-2 o rischio elevato in base ai criteri condivisi del International Working Group (IWG). La dose iniziale di Jakavi è stata basata sulla conta piastrinica.

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

MRI) o tomografia computerizzata (Computed Tomography, CT).

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

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

Gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza dal basale alla settimana 24 e la durata del mantenimento di una riduzione $\geq 35\%$ dal basale del volume della milza.

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

Tabella 2 Percentuale di pazienti con riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza dal basale alla settimana 24 nel COMFORT-I e alla settimana 48 nel COMFORT-II (ITT)

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

Una percentuale significativamente più alta di pazienti nel gruppo Jakavi ha raggiunto una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza dal basale (Tabella 2) indipendentemente dalla presenza o assenza della mutazione JAK2V617F o dal sottotipo della malattia (mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera, mielofibrosi post-trombocitemia essenziale).

Tabella 3 Percentuale di pazienti con riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza dal basale secondo lo stato della mutazione di JAK (popolazione valutabile per la sicurezza)

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

milza									
Tempi	Dopo 24 settimane				Dopo 48 settimane				

La probabilità di mantenere una risposta splenica (riduzione $\geq 35\%$) con Jakavi per almeno 24 settimane era dell'89% nel COMFORT I e dell'87% nel COMFORT II; del 52% il mantenimento della risposta splenica per almeno 48 settimane nel COMFORT-II.

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

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

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

Policitemia vera

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

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

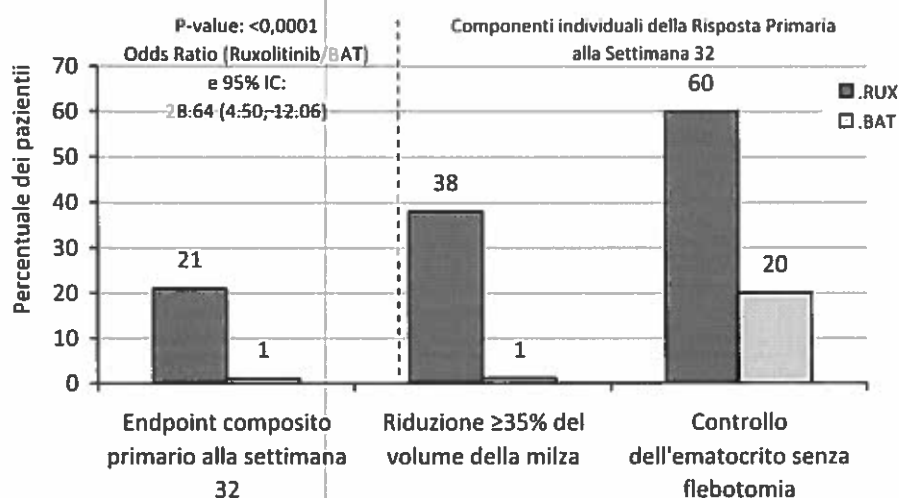
L'endpoint composito primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva sia un'assenza di eleggibilità alla flebotomia (controllo dell'ematocrito) sia una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza dal basale alla settimana 32. L'eleggibilità alla flebotomia era definita come la conferma di un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

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario e una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo Jakavi ha raggiunto l'endpoint composito primario e ciascuno dei suoi singoli componenti. Un maggior numero di pazienti trattati con Jakavi (20,9%) ha raggiunto in modo significativo la risposta primaria ($p < 0,0001$) rispetto alla migliore terapia disponibile (0,9%). Il controllo dell'ematocrito è stato raggiunto nel 60% dei pazienti nel braccio Jakavi rispetto al 19,6% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile e una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza è stata raggiunta nel 38,2%

dei pazienti nel braccio Jakavi rispetto allo 0,9% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile (Figura 1). 94 pazienti (83,9%) del braccio con la migliore terapia disponibile sono passati al trattamento con ruxolitinib alla settimana 32 o successivamente, limitando il confronto tra i due bracci dopo la settimana 32.

Entrambi i principali endpoint secondari sono stati raggiunti. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una remissione ematologica completa è stata del 23,6% con Jakavi rispetto all'8,9% con la migliore terapia disponibile ($p=0,0028$) e la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta primaria duratura alla settimana 48 è stata del 19,1% con Jakavi e dello 0,9% con la migliore terapia disponibile ($p<0,0001$).

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



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

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jakavi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della MF (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ruxolitinib è un composto di classe 1 secondo BCS, con caratteristiche di elevata permeabilità, elevata solubilità e rapida dissoluzione. Negli studi clinici, ruxolitinib è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) raggiunta circa 1 ora dopo l'assunzione. Sulla base di uno studio di "mass balance" nell'uomo, l'assorbimento orale di ruxolitinib, come ruxolitinib o metaboliti formati nel primo passaggio epatico, è del 95% o superiore. Il valore medio della C_{max} di ruxolitinib e l'esposizione totale (AUC) aumentano proporzionalmente

rispetto a un intervallo di dosi singole comprese tra 5-200 mg. Non ci sono state variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di ruxolitinib subito dopo somministrazione di un pasto a elevato contenuto lipidico. Il valore medio della C_{max} è risultato moderatamente diminuito (24%) mentre il valore medio dell'AUC è risultato quasi invariato (aumento del 4%) in caso di somministrazione con un pasto a elevato contenuto lipidico.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo steady state è approssimativamente 75 litri nei pazienti con MF e nei pazienti con PV. Alle concentrazioni clinicamente rilevanti di ruxolitinib, il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* è circa del 97%, principalmente all'albumina. Uno studio di autoradiografia del corpo interno nei ratti ha mostrato che ruxolitinib non penetra la barriera emato-encefalica.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Categorie particolari di pazienti

Effetti dell'età, del sesso o della razza

Sulla base degli studi in soggetti sani, non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di ruxolitinib in relazione al sesso o alla razza. In una valutazione farmacocinetica della popolazione di pazienti con MF, non è stata evidenziata alcuna relazione tra la clearance orale e l'età o la razza del paziente. La clearance orale prevista è stata di 17,7 l/h nelle donne e di 22,1 l/h negli uomini, con una variabilità tra soggetti del 39% nei pazienti con MF. La clearance è stata 12,7 l/h nei pazienti con PV, con una variabilità tra soggetti del 42% e, sulla base di una valutazione farmacocinetica della popolazione di pazienti con PV, non è stata evidenziata alcuna relazione tra la clearance orale e il genere, l'età o la razza del paziente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Jakavi nei pazienti pediatrici non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1, "Popolazione pediatrica").

Compromissione renale

La funzione renale è stata determinata utilizzando sia la modifica della dieta nella malattia renale (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) sia la creatinina urinaria. Dopo una dose singola di ruxolitinib di 25 mg, l'esposizione di ruxolitinib è risultata simile in soggetti con vari gradi di compromissione renale e in quelli con funzione renale normale. Tuttavia, i valori plasmatici di AUC dei metaboliti di ruxolitinib tendevano ad aumentare con il crescere della gravità della compromissione renale, e sono aumentati più marcatamente nei soggetti con grave compromissione renale. Non è noto se l'aumento dell'esposizione dei metaboliti sia preoccupante per la sicurezza. Si

raccomanda una modifica della dose nei pazienti con grave compromissione renale e malattia renale in fase terminale (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione solo nei giorni di dialisi riduce l'esposizione dei metaboliti, ma anche l'effetto farmacodinamico, specialmente nei giorni tra una dialisi e l'altra.

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa, microcristallina
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Povidone
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blisters

2 anni

Flaconi

2 anni

Dopo la prima apertura: 1 mese

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni di blister in PVC/PCTFE/Alluminio contenenti 14 o 56 compresse o confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse.

Flacone in HDPE con sigillo ad induzione e chiusura a prova di bambino contenente 60 compresse.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

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

EU/1/12/773/001

EU/1/12/773/004-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23.08.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>



Prot. NP/2015/ 4832

Olbia, 22.06.2015

Al Servizio Provveditorato

Oggetto: Richiesta acquisto farmaco Jakavi 5mg paziente C.S.

-Vista la richiesta pervenuta allo scrivente Servizio dall'Ematologia dell'ASL3 di Nuoro,
-vista la determina AIFA 967 del 15/09/2014 per la classificazione, regime e modalità di erogazione del farmaco in oggetto (allegata);
-vista la determina regionale 1450 del 11/12/2014 che individua i Centri Regionali prescrittori;
-considerato che tale farmaco non è presente in nessuna gara regionale in corso di validità e non ha analogo terapeutico quindi è farmaco unico;
-considerato che tale farmaco viene utilizzato per la patologia oncologica mielofibrosi;
-considerato che il paziente già utilizza il farmaco in oggetto, che veniva dispensato da altra struttura ospedaliera, e ha presentato regolare modulo AIFA secondo delibera 967/2014;
al fine di poter consentire al paziente la prosecuzione della terapia in atto
si richiede l'acquisto urgente per l'anno 2015 per il paziente C.S. di 16 confezioni del farmaco Jakavi 5mg 56cpr della ditta Novartis.

Considerato l'incremento in breve tempo dei pazienti utilizzatori residenti nella ASL2, al fine di evitare le continue richieste di acquisto che appesantiscono l'iter burocratico e non consentono ai pazienti oncologici di accedere alla terapia si richiede l'acquisto di ulteriori 48 confezioni di Jakavi 5mg 56cpr per eventuale terapia di ulteriori 3 pazienti.

Spesa prevista secondo offerta allegata per 64 confezioni totali euro 99197,44 +iva

Dott. ssa Elia Sulas

RESPONSABILE DEL SERVIZIO

Codice Paziente Iniz. Paz.
2015041710355600000672 SE.CE.

Data Registrazione Data di Nascita
17/04/2015 16/07/1944

MODULO DI RICHIESTA FARMACO:

Numero della richiesta:

11

Codice identificativo univoco della richiesta:

3568448

Centro prescrittore:

P.O. SAN FRANCESCO

Medico prescrittore:

eleonora maria rita gaviano

Reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente:

No

Dose/Die o Dose calcolata in base alla posologia:

20.00 mg

(2 cp da 5 mg 2 volte al giorno)

Dose totale richiesta:

560.00 mg

Data richiesta farmaco:

18/06/2015

Durata richiesta farmaco (in giorni):

28

E' stata necessaria una sospensione temporanea della somministrazione?:

No

E' stata necessaria una riduzione della dose?:

No

Farmacia di riferimento:

FARMACIA TERRITORIALE OLBIA

INDICAZIONI PER IL PAZIENTE:

Per ottenere il farmaco che Le è stato prescritto si dovrà recare presso la Farmacia della struttura che Le è stata indicata dal medico che Le ha prescritto il farmaco.

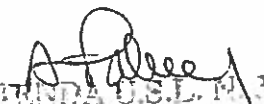
Si fa presente che, nel caso in cui l'ASL indicata nel modulo non corrisponda all'ASL domiciliare, sarà opportuno recarsi presso l'ASL di domicilio attuale ed esibire comunque il seguente modulo, in quanto la ASL potrà in ogni caso prendere in carico la richiesta.

INDICAZIONI PER LA FARMACIA TERRITORIALE:

La presente richiesta è stata generata utilizzando l'attuale piattaforma web transitoria dei Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio, alla quale hanno accesso medici e farmacisti. Come sopra riportato, in base alle informazioni fornite dal medico prescrittore sotto la propria responsabilità, il paziente è risultato eleggibile al trattamento farmacologico richiesto che pertanto sarà somministrato secondo indicazione terapeutica approvata e rimborsata. Si prega pertanto di procedere alla dispensazione del farmaco al paziente, conservando copia della presente ed avendo particolare cura di annotare il codice identificativo unico della richiesta sopra riportato per ricercare la richiesta farmaco caricata nella banca dati. I dati relativi alla presente dispensazione saranno registrati nel sistema, pertanto la dispensazione sarà riferita e riconducibile alla Vostra farmacia e sarà visualizzabile nella piattaforma web dei Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio. Si ringrazia per la collaborazione.

N.B.: Se il farmacista territoriale non è ancora dotato di password di accesso ai Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio, dovrà registrarsi seguendo le indicazioni riportate nel portale istituzionale dell'AIFA, sezione Registri:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>


AZIENDA U.S.L. N. 3
Ospedale San Francesco - NO
Ematologia
Farmacia



Prot. n. NP/2015/4550

Olbia, 08.06.2015

Al Al Servizio Provveditorato
Ufficio Area Programmazione e
Controllo e Commitenza
p.c. Al Direttore Sanitario
LL.SS.

Oggetto: Richiesta acquisto farmaco Jakavi 5mg.

-Vista la richiesta pervenuta allo scrivente dall'Azienda Ospedaliera di Perugia,

-vista la determina AIFA 967 del 15/09/2014 per la classificazione, regime e modalità di erogazione del farmaco in oggetto;

-considerato che tale farmaco non è presente in nessuna gara regionale in corso di validità e non ha analogo terapeutico quindi è farmaco unico;

-considerato che tale farmaco viene utilizzato per la patologia oncologica mielofibrosi;

-considerato che il paziente ha presentato per la prima volta la richiesta e non ha ancora utilizzato il farmaco in oggetto, che viene prescritto da altra struttura ospedaliera che ha rilasciato regolare modulo AIFA secondo delibera 967/2014;

al fine di poter consentire al paziente l'inizio della terapia

si richiede l'acquisto urgente per l'anno 2015 di 32 confezioni del farmaco Jakavi 5mg della ditta Novartis.

Si precisa che la richiesta del suddetto dosaggio è necessario per far fronte ad aggiustamenti posologici del farmaco.

Spesa presunta secondo offerta (allegata) 49589,72 euro +iva.

Dott. ssa Elia Sulas
RESPONSABILE DEL SERVIZIO

Codice Paziente Iniz. Paz.
2015052916575600000885 AL.SF.

Data Registrazione Data di Nascita
29/05/2015 14/08/1937

MODULO DI RICHIESTA FARMACO:

Numero della richiesta: 1
Codice identificativo univoco della richiesta: 3428708
Centro prescrittore: AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA
Medico prescrittore: FRANCA FALZETTI

Dose/Die o Dose calcolata in base alla posologia: 15.00 mg
Dose totale richiesta: 420.00 mg
Data richiesta farmaco: 29/05/2015
Durata richiesta farmaco (in giorni): 28

Farmacia di riferimento: FARMACIA TERRITORIALE OLBIA

INDICAZIONI PER IL PAZIENTE:

Per ottenere il farmaco che Le è stato prescritto si dovrà recare presso la Farmacia della struttura che Le è stata indicata dal medico che Le ha prescritto il farmaco.

Si fa presente che, nel caso in cui l'ASL indicata nel modulo non corrisponda all'ASL domiciliare, sarà opportuno recarsi presso l'ASL di domicilio attuale ed esibire comunque il seguente modulo, in quanto la ASL potrà in ogni caso prendere in carico la richiesta.

INDICAZIONI PER LA FARMACIA TERRITORIALE:

La presente richiesta è stata generata utilizzando l'attuale piattaforma web transitoria dei Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio, alla quale hanno accesso medici e farmacisti. Come sopra riportato, in base alle informazioni fornite dal medico prescrittore sotto la propria responsabilità, il paziente è risultato eleggibile al trattamento farmacologico richiesto che pertanto sarà somministrato secondo indicazione terapeutica approvata e rimborsata. Si prega pertanto di procedere alla dispensazione del farmaco al paziente, conservando copia della presente ed avendo particolare cura di annotare il codice identificativo unico della richiesta sopra riportato per ricercare la richiesta farmaco caricata nella banca dati. I dati relativi alla presente dispensazione saranno registrati nel sistema, pertanto la dispensazione sarà riferita e riconducibile alla Vostra farmacia e sarà visualizzabile nella piattaforma web dei Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio. Si ringrazia per la collaborazione.

N.B.: Se il farmacista territoriale non è ancora dotato di password di accesso ai Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio, dovrà registrarsi seguendo le indicazioni riportate nel portale istituzionale dell'AIFA, sezione Registri:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 15 settembre 2014

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Jakavi» (ruxolitinib) ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 967/2014). (14A07331)
(GU n.226 del 29-9-2014)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n.269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n.245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della Salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti Semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 40, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, recante «Misure di razionalizzazione della finanza pubblica», che individua i margini della distribuzione per aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti;

Visto l'articolo 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni ;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione AIFA del 27 settembre 2006 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 227, del 29 settembre 2006 concernente «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata»;

Visto il decreto con il quale la societa' Novartis Europharm LTD e' stata autorizzata all'immissione in commercio del medicinale JAKAVI (ruxolitinib);

Vista la domanda con la quale la ditta Novartis Europharm LTD ha

chiesto la riclassificazione delle confezioni con AIC n. 042226050, 042226086 e 042226112;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 6 novembre 2013;

Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso nella seduta del 15 aprile 2014;

Vista la deliberazione n. 17 in data 27 maggio 2014 del Consiglio di amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del direttore generale;

Determina:

Art. 1

Classificazione ai fini della rimborsabilit 

Il medicinale JAKAVI (ruxolitinib) nelle confezioni sotto indicate   classificato come segue:

Confezione

5 mg - compressa - uso orale - blister (PVC/PCTFE/ALU) - 56 compresse - AIC n. 042226050/E (in base 10) 188ND2 (in base 32)

Classe di rimborsabilit  «H».

Prezzo ex factory (IVA esclusa)   2094,40.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)   3456,60.

Confezione

15 mg - compressa - uso orale - blister (PVC/PCTFE/ALU) - 56 compresse - AIC n. 042226086/E (in base 10) 188NF6 (in base 32).

Classe di rimborsabilit  «H».

Prezzo ex factory (IVA esclusa)   4188,80.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)   6913,20.

Confezione

20 mg - compressa - uso orale - blister (PVC/PCTFE/ALU) - 56 compresse - AIC n. 042226112/E (in base 10) 188NG0 (in base 32).

Classe di rimborsabilit  «H».

Prezzo ex factory (IVA esclusa)   4188,80.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)   6913,20.

Sconto obbligatorio alle Strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali.

Payment by results come da condizioni negoziali.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/> che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, onde garantire la disponibilit  del trattamento ai pazienti le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilit  e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'Agenzia:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determinazione, tramite la modalit  temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalit  che saranno indicate nel sito:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>.

Validit  del contratto: 24 mesi.

Art. 2

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale JAKAVI (ruxolitinib) e' la seguente: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo, internista, geriatra (RNRL).

Art. 3

Disposizioni finali

La presente determinazione ha effetto dal quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, e sara' notificata alla societa' titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 15 settembre 2014

Il direttore generale: Pani



REGIONE AUTONOMA DE SARDEGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTENTZIA SOTZIALE
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione Generale della Sanità

Servizio della Medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica

PROT. N. 30183 DETERMINAZIONE N. 1450 del 11.12.2014

Oggetto: Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco per uso umano JAKAVI® (Ruxolitinib) per l'indicazione *"trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale"*.

VISTO lo Statuto Speciale per la Regione Sardegna e le relative norme di attuazione;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 "Riordino della disciplina in materia sanitaria a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421" e le successive modificazioni ed integrazioni;

VISTA la Legge Regionale 28 luglio 2006, n. 10 "Tutela della salute e riordino del servizio sanitario della Sardegna. Abrogazione della legge regionale 26 gennaio 1995, n. 5";

VISTA la Legge Regionale 17 novembre 2014, n. 23 "Norme urgenti per la riforma del servizio Sanitario regionale. Modifiche alle leggi regionali n. 23 del 2005, n.10 del 2008 e n. 21 del 2012";

VISTO l'art. 48 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella Legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);

VISTO il Decreto del Ministero della Salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del farmaco;

VISTO il Decreto del Ministero della Salute n. 53 del 29 marzo 2012 che modifica il regolamento e funzionamento dell'Agenzia Italiana del farmaco, in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto Legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni dalla legge 15 luglio 2011, n. 11;



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTENTZIA SOTZIALE
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione Generale della Sanità

Servizio della Medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica

- VISTO** Il Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e ss.mm.ii "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE";
- VISTA** la Determinazione AIFA n. 967 del 15 settembre 2014 "*Riclassificazione del medicinale per uso umano JAKAVI® (Ruxitinib)*", pubblicato in GURI n. 228 del 29.10.2014;
- PRESO ATTO** che la Determinazione AIFA succitata dispone che la prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale deve essere effettuata esclusivamente da centri individuati dalle Regioni;
- RITENUTO** di dover procedere alla identificazione dei Centri autorizzati alla prescrizione nella Regione Sardegna;
- VISTA** la Legge Regionale n°31/98;
- VISTA** Legge Regionale 25 novembre 2014, n. 24 "Disposizioni urgenti in materia di organizzazione della Regione;
- VISTO** il Decreto dell'Assessore degli Affari Generali, Personale e Riforma della Regione n. 3784/7 del 14.02.2014 di conferimento alla Dott.ssa Gabriella Sirigu delle funzioni di Direttore del Servizio della medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica;

DETERMINA

- ART. 1** Di individuare quali centri autorizzati alla prescrizione del medicinale per uso umano JAKAVI® (*Ruxitinib*) per l'indicazione "*trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale*" le seguenti strutture:

AZIENDA SANITARIA	STRUTTURA
ASL 3	P.O. San Francesco Ematologia
ASL 8	P.O. Businco Ematologia, P.O. Binaghi Centro Trapianti Midollo Osseo
AOU SS	Ematologia



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTENTZIA SOTZIALE
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione Generale della Sanità

Servizio della Medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica

- ART. 2** Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i Centri sopra elencati dovranno compilare la scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili al trattamento e la scheda di follow-up applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco <http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri>.
- ART. 3** Nelle more della piena attuazione e funzionalità del registro di monitoraggio web-based, al fine di garantire l'immediato accesso al trattamento, le prescrizioni potranno essere effettuate anche su schede cartacee in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>.
- ART. 4** I dati inerenti ai trattamenti effettuati secondo la modalità temporanea indicata nell'articolo precedente dovranno essere successivamente inseriti nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate sul sito AIFA all'indirizzo web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>.

IL DIRETTORE DEL SERVIZIO
Dott.ssa Gabriella Sirigu

Dott.ssa D.Garau Coord. 6.3