

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jakavi 5 mg tablety
Jakavi 10 mg tablety
Jakavi 15 mg tablety
Jakavi 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jakavi 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 71,45 mg monohydrátu laktózy.

Jakavi 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 142,90 mg monohydrátu laktózy.

Jakavi 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 214,35 mg monohydrátu laktózy.

Jakavi 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 285,80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Jakavi 5 mg tablety

Kulaté zaoblené bílé až téměř bílé tablety o průměru přibližně 7,5 mm s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L5“ na straně druhé.

Jakavi 10 mg tablety

Kulaté zaoblené bílé až téměř bílé tablety o průměru přibližně 9,3 mm s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L10“ na straně druhé.

Jakavi 15 mg tablety

Oválné bílé až téměř bílé tablety o rozměrech přibližně 15,0 x 7,0 mm s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L15“ na straně druhé.

Jakavi 20 mg tablety

Podlouhlé bílé až téměř bílé tablety o rozměrech přibližně 16,5 x 7,4 mm s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L20“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myelofibróza (MF)

Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii.

Pravá polycytémie (polycythaemia vera - PV)

Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytemií, kteří jsou rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerují.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Akutní GvHD

Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

Chronická GvHD

Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Jakavi má být zahajována pouze lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorové terapie.

Před zahájením léčby přípravkem Jakavi musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů.

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů má být vyšetřen každé 2 až 4 týdny do stabilizace dávek přípravku Jakavi a dále pak dle klinické indikace (viz bod 4.4).

Dávkování

Počáteční dávka

Myelofibróza (MF)

Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pacientů s MF je založena na počtu trombocytů (viz tabulka 1):

Tabulka 1 Počáteční dávky u pacientů s myelofibrózou

Počet trombocytů	Počáteční dávka
Více než $200 \times 10^9/l$	20 mg dvakrát denně
$100 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$	15 mg dvakrát denně
$75 \times 10^9/l$ až $<100 \times 10^9/l$	10 mg dvakrát denně
$50 \times 10^9/l$ až $<75 \times 10^9/l$	5 mg dvakrát denně

Pravá polycytémie (PV)

Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pacientů s PV je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u akutní a chronické GvHD je založena na věku (viz tabulky 2 a 3):

Tabulka 2 Počáteční dávky u akutní reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	Počáteční dávka
12 let a starší	10 mg dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg dvakrát denně
28 dnů až méně než 6 let	8 mg/m ² dvakrát denně

Tabulka 3 Počáteční dávky u chronické reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	Počáteční dávka
12 let a starší	10 mg dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg dvakrát denně
6 měsíců až méně než 6 let	8 mg/m ² dvakrát denně

Uvedené počáteční dávky u GvHD mohou být podávány buď v lékové formě tablety pro pacienty, kteří mohou polykat tablety v celku, nebo jako perorální roztok.

Přípravek Jakavi lze přidat k léčbě kortikosteroidy a/nebo inhibitory kalcineurinu (CNI).

Úprava dávkování

Dávky mohou být dále titrovány dle účinnosti a bezpečnosti.

Myelofibróza a pravá polycytémie

Pokud je účinnost nedostatečná a je adekvátní krevní obraz, lze dávky přípravku zvýšit maximálně o 5 mg dvakrát denně, a to až do maximální dávky 25 mg dvakrát denně.

Počáteční dávka nemá být zvyšována během prvních čtyř týdnů léčby a poté ne častěji než v dvoutýdenních intervalech.

Léčba má být přerušena při poklesu trombocytů na méně než $50 \times 10^9/l$ nebo při poklesu absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5 \times 10^9/l$. Při PV má být léčba také přerušena, pokud je hladina hemoglobinu pod 8 g/dl. Po návratu krevního obrazu nad tyto hodnoty může být podávání znovu zahájeno v dávce 5 mg dvakrát denně a postupně zvyšováno za pečlivého sledování kompletního krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů.

Pokud se počet trombocytů během léčby sníží, jak je uvedeno v tabulce 4, má být zváženo snížení dávky, aby nebylo nutné léčbu zcela přerušit pro trombocytopenii.

Tabulka 4 Doporučené dávkování u pacientů s MF a trombocytopenií

	Dávkování v čase poklesu počtu trombocytů				
	25 mg dvakrát denně	20 mg dvakrát denně	15 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně
Počet trombocytů	Upravená dávka				
100×10 ⁹ /l až <125×10 ⁹ /l	20 mg dvakrát denně	15 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna	Žádná změna
75×10 ⁹ /l až <100×10 ⁹ /l	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna
50×10 ⁹ /l až <75×10 ⁹ /l	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	Žádná změna
Méně než 50×10 ⁹ /l	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit

Při PV se má také zvážit snížení dávky, pokud hladina hemoglobinu klesne pod 12 g/dl, a snížení dávky se doporučuje, pokud hladina klesne pod 10 g/dl.

Reakce štěpu proti hostiteli

Snížení dávky a dočasné přerušení léčby může být nutné u pacientů s GvHD s trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem po standardní podpůrné léčbě zahrnující růstové faktory, protiinfekční terapie a transfuze. Doporučuje se snížení dávky o jeden stupeň (z 10 mg dvakrát denně na 5 mg dvakrát denně nebo z 5 mg dvakrát denně na 5 mg jednou denně). U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat přípravek Jakavi v dávce 5 mg jednou denně, je třeba léčbu přerušit. Podrobná doporučení ohledně dávkování jsou uvedena v tabulce 5.

Tabulka 5 Doporučené dávkování během léčby ruxolitinibem pro pacienty s GvHD a trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem

Laboratorní hodnoty	Doporučené dávkování
Počet trombocytů $<20 \times 10^9/l$	Snižte dávku přípravku Jakavi o jeden stupeň. Pokud během 7 dní bude počet trombocytů $\geq 20 \times 10^9/l$, dávku je možné navýšit na původní dávku, v opačném případě pokračujte s podáváním snížené dávky.
Počet trombocytů $<15 \times 10^9/l$	Přerušete užívání přípravku Jakavi do hodnoty trombocytů $\geq 20 \times 10^9/l$, pak pokračujte s užíváním dávky o jeden stupeň nižší.
Absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $<0,75 \times 10^9/l$	Snižte dávku přípravku Jakavi o jeden stupeň. Obnovte původní dávku, pokud je ANC $>1 \times 10^9/l$.
Absolutní počet neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$	Přerušete užívání přípravku Jakavi do hodnoty ANC $>0,5 \times 10^9/l$, pak pokračujte s užíváním dávky o jeden stupeň nižší. Pokud je ANC $>1 \times 10^9/l$, dávku je možné navýšit na původní dávku.
Zvýšený celkový bilirubin nesouvisející s GvHD (GvHD bez postižení jater)	$>3,0$ až $5,0 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN): Pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší až do $\leq 3,0 \times$ ULN.
	$>5,0$ až $10,0 \times$ ULN: Přerušete užívání přípravku Jakavi až na dobu 14 dní, dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0 \times$ ULN. Pokud je celkový bilirubin $\leq 3,0 \times$ ULN, dávkování je možné ponechat v současné dávce. Pokud není hodnota $\leq 3,0 \times$ ULN po 14 dnech, pokračujte s dávkou o jeden stupeň nižší.
	$>10,0 \times$ ULN: Přerušete užívání přípravku Jakavi, dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0 \times$ ULN, pak pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší.
Zvýšený celkový bilirubin související s GvHD (jaterní GvHD)	$>3,0 \times$ ULN: Pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší až do hodnoty celkového bilirubinu $\leq 3,0 \times$ ULN.

Úprava dávkování při konkomitantní léčbě silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory CYP2C9/3A4

Pokud je ruxolitinib podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol), má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.5). Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) má být doporučená počáteční dávka, stanovená podle počtu trombocytů u pacientů s MF, PV a GvHD, snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně. Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na bezpečnost a účinnost při léčbě ruxolitinibem (viz bod 4.4).

Pro pacienty s terminálním selháním ledvin (ESRD, *end-stage renal disease*) léčené hemodialýzou existují pouze omezené údaje pro stanovení optimálního dávkování.

Farmakokinetické/farmakodynamické simulace založené na dostupných údajích o této populaci naznačují, že u hemodialyzovaných pacientů s MF a ESRD má být počáteční dávka podávána pouze ve dnech hemodialýzy po jejím ukončení, a to 15 až 20 mg v jednotlivé dávce nebo ve dvou dávkách po 10 mg podávaných po 12 hodinách. Jednotlivá dávka 15 mg je doporučena v případě pacientů s MF a počtem trombocytů $100 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$. Jednotlivá dávka 20 mg nebo dvě dávky 10 mg

podávané po 12 hodinách jsou doporučeny u pacientů s MF a počtem trombocytů $>200 \times 10^9/l$. Následující dávky (v jednotlivé dávce nebo ve dvou dávkách 10 mg podávaných po 12 hodinách) mají být podávány pouze v den hemodialýzy, a to po jejím ukončení.

Doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV a ESRD na hemodialýze je jednorázová dávka 10 mg nebo dvě dávky 5 mg podávané po 12 hodinách, a to pouze v den podání hemodialýzy, a to po jejím ukončení. Tato doporučení dávkování jsou založená na simulacích a po jakékoli úpravě dávkování u jednotlivých pacientů s ESRD má následovat pečlivé sledování bezpečnosti a účinnosti léčby. Pro dávkování u pacientů podstupujících peritoneální dialýzu a kontinuální venovenózní hemofiltraci nejsou k dispozici žádná data (viz bod 5.2).

Neexistují žádná data o pacientech s GvHD a ESRD.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s MF a jakoukoli poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka, stanovená podle počtu trombocytů, snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně. Následující dávky mají být upraveny na základě pečlivého monitorování bezpečnosti a účinnosti léčby. Doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV je 5 mg dvakrát denně. Dávka ruxolitinibu může být dále titrována pro snížení rizika cytopenie (viz bod 4.4).

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 % (viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater související s GvHD a se zvýšeným celkovým bilirubinem na hodnotu $> 3 \times \text{ULN}$ má být krevní obraz kvůli možné toxicitě vyhodnocen častěji a je doporučeno i snížení dávky o jeden stupeň.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starší pacienti nevyžadují žádnou specifickou úpravu dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Jakavi u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s MF a PV nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Ukončení léčby

V léčbě MF a PV lze pokračovat, dokud přínos z léčby převažuje nad rizikem léčby. Pokud ale nedojde během 6 měsíců od započetí léčby ke zmenšení velikosti sleziny nebo zlepšení příznaků, má být léčba ukončena.

U pacientů s určitým stupněm klinického zlepšení se doporučuje léčbu ruxolitinibem přerušit v případě setrvalého zvětšování sleziny o 40 % v porovnání s velikostí ve výchozím stavu (což odpovídá zhruba 25% zvýšení objemu sleziny), kdy zároveň nedochází k dalšímu zlepšení příznaků spojených s onemocněním.

U pacientů s GvHD s odpovědí na léčbu a po vysazení kortikosteroidů lze zvážit postupné snižování dávky přípravku Jakavi. Doporučuje se 50% snížení dávky přípravku Jakavi každé dva měsíce. Pokud se známky nebo příznaky GvHD znovu objeví během nebo po snížení dávky přípravku Jakavi, je třeba zvážit její opětovné navýšení.

Způsob podání

Přípravek Jakavi se užívá perorálně, s jídlem nebo bez jídla.

Při vynechání dávky nemá pacient užívat dávku navíc, ale má pokračovat další obvyklou předepsanou dávkou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Léčba přípravkem Jakavi může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby přípravkem Jakavi musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů s MF, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než $50 \times 10^9/l$ nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5 \times 10^9/l$ (viz bod 4.2).

Bylo zjištěno, že pacienti s MF s nízkým počtem trombocytů ($<200 \times 10^9/l$) na začátku terapie mají vyšší riziko vzniku trombocytopenie během léčby.

Trombocytopenie je obecně reverzibilní a je obvykle zvládnuta snížením dávky nebo přechodným vysazením přípravku Jakavi (viz body 4.2 a 4.8). Nicméně v případě klinické potřeby může být nezbytné podání transfuze trombocytů.

Vznik anemie u léčených pacientů si může vyžádat podání krevní transfuze. U těchto pacientů může být také nutné zvážit úpravu dávky nebo přerušení léčby.

Pacienti s hladinou hemoglobinu nižší než 10,0 g/dl při započetí léčby mají vyšší riziko výskytu hladin hemoglobinu pod 8,0 g/dl během léčby v porovnání s pacienty s vyšší počáteční hladinou hemoglobinu (79,3 % oproti 30,1 %). U pacientů s počáteční hladinou hemoglobinu pod 10,0 g/dl je doporučeno častější sledování hematologických parametrů a klinických známek a symptomů nežádoucích účinků spojených s přípravkem Jakavi.

Neutropenie (absolutní počet neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$) byla obecně reverzibilní a bylo možné ji zvládnout přechodným vysazením přípravku Jakavi (viz body 4.2 a 4.8).

Kompletní krevní obraz má být sledován dle klinické indikace a dávka upravována dle doporučení (viz body 4.2 a 4.8).

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Jakavi se vyskytly závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažných infekcí. Lékaři mají pečlivě sledovat pacienty léčené přípravkem Jakavi, aby rozpoznali známky a příznaky infekce a zahájili včas adekvátní léčbu. Léčba přípravkem Jakavi nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta.

U pacientů léčených přípravkem Jakavi byla hlášena tuberkulóza. Před zahájením léčby má být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. To může zahrnovat anamnézu, možnost předchozího kontaktu s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření, jako je rentgenové vyšetření plic, tuberkulinový test a/nebo test uvolnění interferonu gama. Lékaři si mají být vědomi rizika falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu, a to zejména u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu.

Zvýšení virové nálože viru hepatitidy B (HBV-DNA titru), spolu s asociovaným zvýšením hladin alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy, nebo bez jejich zvýšení, bylo hlášeno u pacientů s chronickými infekcemi HBV, kteří užívali přípravek Jakavi. Před zahájením léčby přípravkem

Jakavi se doporučuje provést screening na HBV. Pacienti s chronickou infekcí HBV mají být léčeni a sledováni podle klinických doporučení.

Herpes zoster

Lékaři mají poučit pacienty o časných známkách a příznacích infekce herpes zoster a doporučit jim co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Při léčbě pacientů přípravkem Jakavi byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři se mají zaměřit zejména na příznaky nasvědčující PML, které nemusí zaznamenat sám pacient (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické příznaky nebo známky). U pacientů musí být sledovány jakékoli z těchto nových nebo zhoršujících se příznaků nebo známek a pokud se tyto příznaky/znamky objeví, má být zváženo odeslání k neurologovi a provedení příslušných diagnostických testů na PML. Pokud je podezření na PML, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena.

Změny hladin/zvýšení hladin lipidů

Při léčbě přípravkem Jakavi byly pozorovány zvýšené hladiny lipidů v séru, a to včetně celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Je doporučeno pravidelné sledování a případná léčba dyslipidémie dle klinických doporučení.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt MACE, definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda, ve srovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

MACE byly hlášeny u pacientů užívajících přípravky Jakavi. Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Jakavi mají být zváženy všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména pak u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Trombóza

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu v závislosti na dávce pozorována vyšší četnost žilních tromboembolických příhod (VTE) včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících přípravky Jakavi byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). U pacientů s MF a PV léčených v klinických studiích přípravkem Jakavi byly četnosti tromboembolických příhod u pacientů léčených přípravkem Jakavi a kontrolní skupiny podobné.

Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Jakavi je třeba zvážit všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)“).

Pacienti s příznaky trombózy mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni.

Druhé primární malignity

Ve velké randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomových kožních karcinomů (NMSC), ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně přípravku Jakavi, byly hlášeny lymfomy a další malignity.

U pacientů léčených ruxolitiniibem byly hlášeny nemelanomové kožní karcinomy (NMSC), včetně bazocelulárního karcinomu, spinocelulárního karcinomu a karcinomu z Merkelových buněk. Většina pacientů s MF a PV měla v anamnéze prodlouženou léčbu hydroxykarbamidem a předchozí NMSC nebo premaligní kožní léze. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu může se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být snížena počáteční dávka. U hemodialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin má být počáteční dávka určena dle počtu trombocytů pro pacienty s MF, zatímco doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV je jednorázová dávka 10 mg (viz bod 4.2). Následující dávky (jednorázová dávka 20 mg nebo dvě dávky 10 mg podávané po 12 hodinách u pacientů s MF; jednorázová dávka 10 mg nebo dvě dávky 5 mg podávané po 12 hodinách u pacientů s PV) mají být podávány pouze po každé hemodialýze. Další úprava dávkování má být prováděna za pečlivého monitorování bezpečnosti a účinnosti léčby. U pacientů s GvHD s těžkou poruchou funkce ledvin má být počáteční dávka přípravku Jakavi snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi snížena o přibližně 50 %. Další úprava dávkování má být prováděna na základě sledování bezpečnosti a účinnosti léčby. U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka přípravku Jakavi snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Pacientům, u nichž byla v průběhu léčby ruxolitiniibem zjištěna porucha funkce jater, má být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů alespoň jednou za jeden až dva týdny v prvních 6 týdnech po zahájení léčby a dále dle klinické potřeby poté, co jsou jaterní funkce a krevní obraz stabilizovány.

Interakce

Pokud je přípravek Jakavi podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazol), má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.2 a 4.5).

V průběhu léčby silným inhibitorem CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 se doporučuje častěji (např. dvakrát týdně) kontrolovat hematologické parametry a pečlivě pátrat po klinických známkách a příznacích nežádoucích účinků ruxolitiniibu.

Souběžné podávání cytoredukční léčby s přípravkem Jakavi bylo spojeno se zvládnutelnými cytopeniemi (viz bod 4.2 úprava dávky během cytopenie).

Následky vysazení

Po přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Jakavi se mohou příznaky MF znovu objevit během přibližně jednoho týdne. Závažné nežádoucí účinky byly po přerušení léčby přípravkem Jakavi popsány zejména v souvislosti s akutním interkurentním onemocněním. Není jasné, zda k závažnosti těchto případů přispělo náhlé přerušení léčby. Pokud není náhlé přerušení léčby nutné, je vhodné zvážit postupné snižování dávky, přestože přínos tohoto postupu nebyl prokázán.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Jakavi obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Ruxolitinib je eliminován metabolismem katalyzovaným CYP3A4 a CYP2C9. Léčivé přípravky inhibující tyto enzymy proto mohou zvýšit expozici ruxolitinibu.

Interakce vyžadující snížení dávky ruxolitinibu

Inhibitory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze bocepreviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, mibefradilu, nefazodonu, nelfinaviru, posakonazolu, sachinaviru, telapreviru, telithromycinu, vorikonazolu)

Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) současně se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení $C_{\max}$ ruxolitinibu o 33 % a AUC ruxolitinibu o 91 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu. Poločas ruxolitinibu byl při současném podání ketokonazolu prodloužen z 3,7 na 6,0 hodiny.

Pokud je ruxolitinib podáván se silnými inhibitory CYP3A4, má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena přibližně o 50 % a podávána dvakrát denně.

Pacienti mají být pečlivě sledováni (např. dvakrát týdně) z důvodu možného vzniku cytopenií a dávka má být titrována na základě hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčby (viz bod 4.2).

Duální inhibitory CYP2C9 a CYP3A4

U zdravých dobrovolníků vedlo souběžné podávání ruxolitinibu (jednorázová dávka 10 mg) s flukonazolem, duálním inhibitorem CYP2C9 a CYP3A4, ke zvýšení $C_{\max}$ ruxolitinibu o 47 % a AUC ruxolitinibu o 232 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při společném užití s léky, které jsou duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Induktory enzymů

Induktory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze avasimibu, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampinu (rifampicinu), třezalky tečkované (Hypericum perforatum))

Pacienti mají být pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost (viz bod 4.2).

U zdravých dobrovolníků, kterým byl ruxolitinib (jednorázová dávka 50 mg) podán po silném induktoru CYP3A4 rifampicinu (denní dávka 600 mg po dobu 10 dní), byla AUC ruxolitinibu o 70 % nižší než po podání samotného ruxolitinibu. Expozice aktivním metabolitům ruxolitinibu se nezměnila. V souhrnu byla farmakodynamická aktivita ruxolitinibu podobná, což naznačuje, že indukce CYP3A4 má minimální vliv na farmakodynamiku. Nicméně to může být spojené s vysokou dávkou ruxolitinibu, která vede k farmakodynamickým účinkům blízkým $E_{\max}$. Je možné, že je nutné u jednotlivých pacientů zvýšit dávku ruxolitinibu při zahájení léčby silným induktorem enzymu.

Další interakce, u nichž je třeba zvážit ovlivnění ruxolitinibu

Slabé nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze ciprofloxacinu, erythromycinu, amprenaviru, atazanaviru, diltiazemu, cimetidinu)

Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) následně po 4denním podávání erythromycinu 500 mg dvakrát denně vedlo u zdravých dobrovolníků k zvýšení $C_{\max}$ ruxolitinibu o 8 % a AUC ruxolitinibu o 27 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při souběžném podávání ruxolitinibu se slabými a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin) není nutná úprava dávkování. Nicméně pacienti mají být po zahájení léčby středně silnými inhibitory CYP3A4 pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji cytopenie.

Účinky ruxolitinibu na další léčivé přípravky

Látky transportované P-glykoproteinem a dalšími transportéry

Ruxolitinib může inhibovat P-glykoprotein a protein BCRP (*breast cancer resistance protein*) ve střevě. To může vést ke zvýšení systémové expozice substrátů těchto transportérů, jako je dabigatran-etexilát, cyklosporin, rosuvastatin a případně digoxin. Je doporučeno sledování hladiny léčiva (TDM) nebo klinické sledování z důvodu možného ovlivnění takové látky.

Je možné, že potenciální inhibice P-gp a BCRP ve střevě může být minimalizována prodloužením času mezi podáním na nejdelší možnou míru.

Studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neinhiboval metabolismus perorálního substrátu CYP3A4 midazolamu. Proto není očekáváno zvýšení expozice substrátů CYP3A4 při kombinaci s ruxolitinibem. Další studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neovlivňuje farmakokinetiku perorálně podávané antikoncepce obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel. Proto se nepředpokládá, že by účinnost antikoncepce v této kombinaci byla ohrožena souběžným podáváním ruxolitinibu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Jakavi těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie u zvířat prokázaly embryotoxický a fetotoxický účinek. Teratogenita nebyla u potkanů a králíků pozorována. Nicméně hraniční expozice byly při porovnání s nejvyšší klinickou dávkou nízké, a výsledky mají proto pro člověka omezený význam (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Z hlediska bezpečnosti je podání přípravku Jakavi během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Jakavi používat účinnou antikoncepci. V případě otěhotnění v průběhu užívání přípravku Jakavi je nutné individuální zhodnocení rizika a přínosu léčby a pečlivý odhad potenciálního rizika pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Jakavi nesmí být podáván v období kojení (viz bod 4.3) a kojení musí být při zahájení léčby ukončeno. Není známo, zda se ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Dostupná farmakodynamická a toxikologická data prokázala vylučování ruxolitinibu a jeho metabolitů do mateřského mléka u studovaných zvířat (viz bod 5.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se ovlivnění fertility u lidí. Ve studiích u zvířat nebyl žádný vliv na fertilitu pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jakavi nemá žádný nebo jen zanedbatelný sedativní účinek. Pokud však pacient pozoruje závratě po užití přípravku Jakavi, má se vyhnout řízení a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Myelofibróza

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byla trombocytopenie a anemie.

Hematologické nežádoucí účinky léku (všechny stupně dle klasifikace CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]) zahrnovaly anemii (83,8 %), trombocytopenii (80,5 %) a neutropenii (20,8 %).

Výskyt anemie, trombocytopenie a neutropenie závisí na podávané dávce.

Nejčastějšími třemi nehematologickými nežádoucími účinky léku byly tvorba hematomů (33,3 %), jiné krvácení (včetně epistaxe, krvácení po výkonu a hematurie) (24,3 %) a závratě (21,9 %).

Nejčastějšími třemi nehematologickými laboratorními abnormalitami identifikovanými jako nežádoucí účinky byly zvýšení ALT (40,7 %), zvýšení AST (31,5 %) a hypertriacylglycerolemie (25,2 %). V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF nebyla pozorována hypertriacylglycerolemie ani zvýšená hladina aspartátaminotransferázy stupně 3 nebo 4 dle CTCAE a ani zvýšená hladina alaninaminotransferázy nebo hypercholesterolemie stupně 4 dle CTCAE.

U 30,0 % pacientů bylo pozorováno ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinnou souvislost.

Pravá polycytémie

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly anémie a zvýšená hladina alaninaminotransferázy.

Hematologické nežádoucí účinky (jakéhokoli stupně dle CTCAE) zahrnovaly anemii (61,8 %), trombocytopenii (25,0 %) a neutropenii (5,3 %). Anemie a trombocytopenie stupně 3 nebo 4 dle CTCAE byly hlášené u 2,9 %, resp. 2,6 % pacientů.

Tři nejčastější nehematologické nežádoucí účinky byly nárůst tělesné hmotnosti (20,3 %), závrať (19,4 %) a bolest hlavy (17,9 %).

Tři nejčastější nehematologické laboratorní abnormality (jakéhokoli stupně dle CTCAE) definované jako nežádoucí účinky byly zvýšená hladina alaninaminotransferázy (45,3 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (42,6 %) a hypercholesterolemie (34,7 %). Nebyl pozorován žádný případ zvýšené hladiny alaninaminotransferázy nebo hypercholesterolemie stupně 4 dle CTCAE, byl pozorován jeden případ zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy stupně 4 dle CTCAE.

U 19,4 % pacientů bylo pozorováno ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinnou souvislost.

Akutní GvHD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) byly trombocytopenie, anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH2 a pediatričtí pacienti ze studie REACH4) byly anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza, hypercholesterolemie a trombocytopenie.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) zahrnovaly trombocytopenii (85,2 %, resp. 55,1 %), anemii (75,0 %, resp. 70,8 %) a neutropenii (65,1 %, resp. 70,0 %). Anemie stupně 3 byla hlášena u 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 45,8 % pacientů u pediatrické souhrnné populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 31,3 %, resp. 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 14,6 %, resp. 22,4 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 17,9 %, resp. 20,6 % pacientů ve studii REACH2 a u 32,0 %, resp. 22,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly cytomegalovirová infekce (CMV) (32,3 %, resp. 31,4 %), sepse (25,4 %, resp. 9,8 %), infekce močových cest (17,9 %, resp. 9,8 %), hypertenze (13,4 %, resp. 17,6 %) a nauzea (16,4 %, resp. 3,9 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (54,9 %, resp. 63,3 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (52,3 %, resp. 50,0 %) a hypercholesterolemie (49,2 % resp. 61,2 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně zvýšení alaninaminotransferázy 3. stupně bylo hlášeno u 17,6 % pacientů ve studii REACH2 a 27,3 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 29,4 % pacientů ve studii REACH2 a u 21,6 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Chronická GvHD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) byly anemie, hypercholesterolemie a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH3 a pediatričtí pacienti ze studie REACH5) byly neutropenie, hypercholesterolemie a zvýšená alaninaminotransferáza.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) zahrnovaly anemii (68,6 %, resp. 49,1 %), neutropenii (36,2 %, resp. 59,3 %) a trombocytopenii (34,4 %, resp. 35,2 %). Anemie 3. stupně byla hlášena u 14,8 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 9,5 %, resp. 6,7 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,3 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné

pediatrické populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 5,9 %, resp. 10,7 % dospělých a dospívajících pacientů ve studii REACH3 a u 7,7 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypertenze (15,0 %, resp. 14,5 %) a bolest hlavy (10,2 %, resp. 18,2 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypercholesterolemie (52,3 %, resp. 54,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (52,2 %, resp. 45,5 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (43,1 %, resp. 50,9 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně laboratorní abnormality 3. stupně hlášené u souhrnné populace pediatrických pacientů zahrnovaly zvýšenou alaninaminotransferázu (14,9 %) a zvýšenou aspartátaminotransferázu (11,5 %).

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 18,1 % pacientů ve studii REACH3 a u 14,5 % pacientů v souhrnné pediatrické populaci.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s MF byla hodnocena na základě dat z dlouhodobého sledování ze dvou klinických studií fáze 3 (COMFORT-I a COMFORT-II) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných k léčbě ruxolitinibem (n=301) a pacientů, kteří užívali ruxolitinib po přechodu z ramen s kontrolní léčbou (n=156). Medián expozice, na kterém jsou založeny kategorie frekvencí nežádoucích účinků u pacientů s MF, byl 30,5 měsíce (rozmezí 0,3 až 68,1 měsíce).

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s PV byla hodnocena na základě dat z dlouhodobého sledování ze dvou klinických studií fáze 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných k léčbě ruxolitinibem (n=184) a pacientů, kteří užívali ruxolitinib po přechodu z ramen s kontrolní léčbou (n=156). Medián expozice, na kterém jsou založeny kategorie frekvencí nežádoucích účinků u pacientů s PV, byl 41,7 měsíce (rozmezí 0,03 až 59,7 měsíce).

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s akutní GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH2 a ve studii fáze 2 REACH4. Studie REACH2 zahrnovala údaje od 201 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě přípravkem Jakavi (n=152) a pacientů, kteří dostávali přípravek Jakavi po přechodu z nejlepší dostupné léčby (*best available therapy*, BAT) (n=49). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 8,9 týdne (rozmezí 0,3 až 66,1 týdne). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky (6 pacientů ve studii REACH2 a 45 pacientů ve studii REACH4) byl medián expozice 16,7 týdnů (rozmezí 1,1 až 48,9 týdnů).

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s chronickou GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH3 a ve studii fáze 2 REACH5. Studie REACH3 zahrnovala údaje od 226 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě přípravkem Jakavi (n=165) a pacientů, kteří dostávali přípravek Jakavi po přechodu z BAT (n=61). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 41,4 týdne (rozmezí 0,7 až 127,3 týdne). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky (10 pacientů ve studii REACH3 a 45 pacientů ve studii REACH5) byl medián expozice 57,1 týdne (rozmezí 2,1 až 155,4 týdne).

V klinickém studijním programu byla závažnost nežádoucích účinků hodnocena podle klasifikace CTCAE, definující stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký a stupeň 4 = život ohrožující nebo způsobující invaliditu, stupeň 5=smrt.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u MF a PV (tabulka 6) a u akutní a chronické GvHD (tabulka 7) jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Frekvence přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je klasifikována

podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 6 Kategorie frekvencí nežádoucích účinků hlášených ve studiích fáze 3 pro pacienty s MF a PV

Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence pro pacienty s MF	Kategorie frekvence pro pacienty s PV
Infekce a infestace		
Infekce močových cest ^d	Velmi časté	Velmi časté
Herpes zoster ^d	Velmi časté	Velmi časté
Pneumonie	Velmi časté	Časté
Sepse	Časté	Méně časté
Tuberkulóza	Méně časté	Není známo ^e
Reaktivace HBV	Není známo ^e	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému^{a,d}		
Anemie^a		
stupně 4 dle CTCAE ^c ($< 6,5$ g/dl)	Velmi časté	Méně časté
stupně 3 dle CTCAE ^c ($< 8,0 - 6,5$ g/dl)	Velmi časté	Časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie^a		
stupně 4 dle CTCAE ^c ($< 25\,000/\text{mm}^3$)	Časté	Méně časté
CTCAE ^c stupně 3 dle CTCAE ^c ($50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$)	Velmi časté	Časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie^a		
stupně 4 dle CTCAE ^c ($< 500/\text{mm}^3$)	Časté	Méně časté
stupně 3 dle CTCAE ^c ($< 1\,000 - 500/\text{mm}^3$)	Časté	Méně časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Časté
Pancytopenie^{a,b}		
Pancytopenie ^{a,b}	Časté	Časté
Krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, hematomy a jiné typy krvácení)	Velmi časté	Velmi časté
Hematomy	Velmi časté	Velmi časté
Gastrointestinální krvácení	Velmi časté	Časté
Intrakraniální krvácení	Časté	Méně časté
Jiné typy krvácení (zahrnují epistaxi, krvácení po výkonu a hematurii)	Velmi časté	Velmi časté

Poruchy metabolismu a výživy		
Hypercholesterolemie ^a jakéhokoli CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Hypertriacylglycerolemie ^a jakéhokoli CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Nárůst tělesné hmotnosti	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému		
Závrať	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy		
Zvýšená hladina lipázy jakéhokoli CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté
Flatulence	Časté	Časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^a		
stupně 3 dle CTCAE ^c ($>5x - 20x$ ULN)	Časté	Časté
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^a		
Všechny CTCAE ^c stupně	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy		
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté
^a Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou. ^b Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu <100 g/l, počet trombocytů $<100 \times 10^9/l$ a počet neutrofilů $<1,5 \times 10^9/l$ (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení ^c Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků (CTCAE - <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) klasifikace verze 3.0; stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký, stupeň 4 = život ohrožující ^d Tyto nežádoucí účinky jsou diskutovány v textu. ^e Nežádoucí účinky získané ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.		

Po ukončení léčby se mohou u pacientů s MF znovu objevit příznaky MF jako je únava, bolest kostí, horečka, pruritus, noční pocení, symptomatická splenomegalie a úbytek tělesné hmotnosti. Celkové symptomatické skóre pro příznaky MF se v klinických studiích s MF vrátilo k výchozí hodnotě během 7 dnů po vysazení léčby (viz bod 4.4).

Tabulka 7 Kategorie frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s GvHD

	Akutní GvHD (REACH2)	Akutní GvHD (Souhrnná pediatrická populace)	Chronická GvHD (REACH3)	Chronická GvHD (Souhrnná pediatrická populace)
Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence
Infekce a infestace				
CMV infekce	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
CTCAE ³ stupně ≥3	Velmi časté	Časté	Časté	N/A ⁵
Sepse	Velmi časté	Časté	- ⁶	- ⁶
CTCAE stupně ≥3 ⁴	Velmi časté	Časté	- ⁶	- ⁶
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	Časté	Časté	Časté	Časté
BK virová infekce	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	- ⁶	- ⁶	Méně časté	N/A ⁵
Poruchy krve a lymfatického systému				
Trombocytopenie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Anemie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Pancytopenie ^{1,2}	Velmi časté	Velmi časté	- ⁶	- ⁶
Poruchy metabolismu a výživy				
Hypercholesterolemie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	N/A ⁵	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	Časté	N/A ⁵	Méně časté	Časté
Nárůst tělesné hmotnosti	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	Časté
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy	Časté	Časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně ≥3	Méně časté	N/A ⁵	Časté	Časté
Cévní poruchy				
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně ≥3	Časté	Velmi časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy				
Zvýšená hladina lipázy ¹	- ⁶	- ⁶	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	- ⁶	- ⁶	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina amylázy ¹	- ⁶	- ⁶	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	- ⁶	- ⁶	Časté	N/A ⁵
Nauzea	Velmi časté	Časté	- ⁶	- ⁶
CTCAE stupně ≥3	Méně časté	N/A ⁵	- ⁶	- ⁶
Zácpa	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵

Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	Časté	N/A ⁵	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	Časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	N/A ⁵	N/A ⁵	Méně časté	N/A ⁵
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi ¹	- ⁶	- ⁶	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	- ⁶	- ⁶	Časté	N/A ⁵
CTCAE stupně 4	- ⁶	- ⁶	Časté	N/A ⁵
Poruchy ledvin a močových cest				
Zvýšení kreatininu v krvi ¹	- ⁶	- ⁶	Velmi časté	Časté
CTCAE stupně 3	- ⁶	- ⁶	Časté	N/A ⁵
CTCAE stupně 4	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵
¹ Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou. ² Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu <100 g/l, počet trombocytů <100x 10 ⁹ /l a počet neutrofilů <1,5x 10 ⁹ /l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení. ³ CTCAE verze 4.03. ⁴ Sepse stupně ≥3 zahrnuje 20 (10 %) příhod stupně 5 ve studii REACH2. V souhrnné pediatrické populaci nebyly žádné příhody stupně 5. ⁵ Neuplatňuje se: nebyly hlášeny žádné případy ⁶ „-“: v této indikaci nezjištěný nežádoucí účinek				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anemie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku první anemie stupně 2 dle CTCAE nebo závažnější 1,5 měsíce. U jednoho pacienta (0,3 %) byla kvůli anemii ukončena léčba.

U pacientů užívajících ruxolitinib klesla průměrná hladina hemoglobinu o přibližně 10 g/l oproti vstupní hodnotě s minimem po 8 až 12 týdnech léčby. Poté došlo k opětovnému vzestupu a nastavení nového ustáleného stavu s hodnotou hemoglobinu přibližně o 5 g/l nižší vůči vstupní hodnotě. Tento průběh byl pozorován u pacientů bez ohledu na použití transfuzní léčby.

V randomizované, placebem kontrolované studii COMFORT-I dostalo v průběhu randomizované léčby 60,6 % pacientů s MF léčených Jakavi a 37,7 % pacientů s MF léčených placebem transfuzi erytrocytů. Ve studii COMFORT-II dostalo transfuzi erytrocytů 53,4 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Jakavi a 41,1 % pacientů ve skupině dostávající nejlepší dostupnou léčbu.

V randomizační periodě pivotních studií se anemie vyskytovala méně často u pacientů s PV než u pacientů s MF (40,8 % oproti 82,4 %). V populaci s PV byly hlášeny nežádoucí účinky stupně 3 a 4 dle CTCAE u 2,7 % pacientů, zatímco u pacientů s MF byla četnost 42,56 %.

V klinických studiích fáze 3 akutní (REACH2) a chronické (REACH3) GvHD byla anémie (všech stupňů) hlášena u 75,0 %, resp. 68,6 % pacientů, anémie stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 47,7 %, resp. 14,8 % pacientů. U pediatrických pacientů s akutní a chronickou GvHD byla anémie (všech stupňů) hlášena u 70,8 %, resp. 49,1 % pacientů, anémie stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 45,8 %, resp. 17,0 % pacientů.

Trombocytopenie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku trombocytopenie stupně 3 nebo 4 přibližně osm týdnů. Trombocytopenie byla obvykle po snížení dávky nebo přerušení léčby reverzibilní. Medián doby do obnovení počtu trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ byl 14 dní. Během randomizované periody byla podána transfuze trombocytů 4,7 % pacientů, kteří dostávali ruxolitinib, a 4,0 % pacientů dostávajícím kontrolní léčbu. Léčbu bylo pro trombocytopenii nutno ukončit u 0,7 % pacientů užívajících ruxolitinib a u 0,9 % pacientů dostávajících kontrolní léčbu. Pacienti s počtem trombocytů $100 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$ před zahájením léčby ruxolitinibem měli častěji trombocytopenii stupně 3 nebo 4 v porovnání s pacienty se vstupním počtem trombocytů $>200 \times 10^9/l$ (64,2 % oproti 38,5 %).

V randomizačních periodách pivotních studií byl podíl pacientů s trombocytopenií nižší u pacientů s PV (16,8 %) oproti pacientům s MF (69,8 %). Četnost závažné (tj. stupeň 3 a 4 dle CTCAE) trombocytopenie byla nižší u pacientů s PV (2,7 %) než u pacientů s MF (11,6 %).

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla trombocytopenie 3. a 4. stupně pozorována u 31,3 % resp. 47,7 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byla trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (5,9 %, resp. 10,7 %) než u akutní GvHD. Frekvence trombocytopenie 3. stupně (14,6 %) a 4. stupně (22,4 %) u pediatrických pacientů s akutní GvHD byla nižší než ve studii REACH2. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byla trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (7,7 %, resp. 11,1 %) než u pediatrických pacientů s akutní GvHD.

Neutropenie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byl medián doby do vzniku neutropenie stupně 3 nebo 4 dvanáct týdnů. Během randomizované periody bylo zaznamenáno přerušení léčby nebo snížení dávky pro neutropenii u 1,0 % pacientů a 0,3 % pacientů muselo kvůli neutropenii léčbu ukončit.

V randomizační periodě klinické studie fáze 3 u pacientů s PV byla neutropenie hlášena u 1,6 % pacientů užívajících ruxolitinib oproti 7 % pacientů v kontrolní skupině. V rameni s ruxolitinibem došlo u jednoho pacienta k rozvoji neutropenie stupně 4 dle CTCAE. Dlouhodobé sledování pacientů užívajících ruxolitinib prokázalo neutropenii stupně 4 dle CTCAE u dvou pacientů.

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla neutropenie 3. a 4. stupně pozorována u 17,9 % resp. 20,6 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byla neutropenie 3. a 4. stupně nižší (9,5 % a 6,7 %) než u akutní GvHD. U pediatrických pacientů byla frekvence neutropenie 3. a 4. stupně 32,0 %, resp. 22,0 % u akutní GvHD, a 17,3 %, resp. 11,1 % u chronické GvHD.

Krvácení

V pivotních klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byly krvácivé komplikace (zahrnující intrakraniální krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematomy a jiné typy krvácení) zaznamenány u 32,6 % pacientů užívajících ruxolitinib a u 23,2 % pacientů užívajících kontrolní léčby (placebo nebo nejlepší dostupnou léčbu). Výskyt příhod krvácení stupně 3 až 4 byl stejný u pacientů léčených ruxolitinibem s pacienty léčenými kontrolními léčbami (4,7 % oproti 3,1 %). U většiny pacientů s krvácivými komplikacemi hlášenými během léčby byly hlášeny hematomy (65,3 %). Hematomy byly častěji zaznamenány u pacientů léčených ruxolitinibem v porovnání s referenčními léčbami (21,3 % oproti 11,6 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 1 % pacientů léčených ruxolitinibem a u 0,9 % léčených kontrolními léčbami. Gastrointestinální krvácení bylo hlášeno u 5,0 % pacientů léčených ruxolitinibem oproti 3,1 % pacientů léčených kontrolními léčbami. Jiné typy krvácivých komplikací (zahrnující případy jako je epistaxe, krvácení po výkonu a hematurie) byly hlášeny u 13,3 % pacientů léčených ruxolitinibem a u 10,3 % pacientů léčených kontrolní léčbou.

Během dlouhodobého sledování klinických studií fáze 3 u pacientů s MF se kumulativní frekvence krvácivých příhod zvyšovala úměrně délce doby sledování. Nejčastěji hlášenými typy krvácení byly hematomy (33,3 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 1,3 % a krvácení do gastrointestinálního traktu u 10,1 % pacientů.

V komparativních klinických studiích fáze 3 u pacientů s PV byly krvácivé příhody (zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, hematomy a jiné typy krvácení) hlášeny u 16,8 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 15,3 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 12,0 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2. Hematomy byly hlášeny u 10,3 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 8,1 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 2,7 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2. U pacientů léčených ruxolitinibem nebyl hlášen ani jeden případ intrakraniálního nebo gastrointestinálního krvácení. Jeden pacient léčený ruxolitinibem měl krvácivou příhodu stupně 3 (krvácení po výkonu); krvácení stupně 4 nebylo hlášeno. Ostatní krvácivé příhody (zahrnující příhody jako epistaxi, krvácení po výkonu, krvácení dásní) byly hlášeny u 8,7 % pacientů léčených ruxolitinibem, u 6,3 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE a u 6,7 % pacientů s nejlepší dostupnou léčbou ve studii RESPONSE 2.

Během dlouhodobého sledování klinických studií fáze 3 u pacientů s PV se kumulativní frekvence krvácivých příhod zvyšovala úměrně délce doby sledování. Nejčastěji hlášenými typy krvácení byly hematomy (17,4 %). Intrakraniální krvácení bylo hlášeno u 0,3 % a krvácení do gastrointestinálního traktu u 3,5 % pacientů.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly krvácivé příhody hlášeny u 25,0 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a u 22,0 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: hematomy (5,9 % v rameni s ruxolitinibem vs. 6,7 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (9,2 % vs. 6,7 %) a jiné krvácivé příhody (13,2 % vs. 10,7 %). Příhody intrakraniálního krvácení byly hlášeny u 0,7 % pacientů v rameni s BAT a u žádného pacienta v rameni s ruxolitinibem. U pediatrických pacientů byla frekvence krvácivých příhod 23,5 %. Příhody hlášené u ≥ 5 % pacientů byly hemoragická cystitida a epistaxe (po 5,9 %). U pediatrických pacientů nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly krvácivé příhody hlášeny u 11,5 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a 14,6 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: hematomy (4,2 % v rameni s ruxolitinibem vs. 2,5 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (1,2 % vs. 3,2 %) a jiné krvácivé příhody (6,7 % vs. 10,1 %). U pediatrických pacientů byla frekvence krvácivých příhod 9,1 %. Hlášenými příhodami byly epistaxe, hematochezie, hematom, krvácení po výkonu a kožní krvácení (po 1,8 %). U pacientů s chronickou GvHD nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Infekce

V pivotních studiích fáze 3 u pacientů s MF byly hlášeny infekce močových cest stupně 3 nebo 4 u 1,0 % pacientů, herpes zoster u 4,3 % a tuberkulóza u 1,0 % pacientů. V klinických studiích fáze 3 byla hlášena sepsa u 3,0 % pacientů. Prodloužené sledování pacientů léčených ruxolitinibem neprokázalo žádné trendy ke zvýšení výskytu sepse v čase.

V randomizační periodě klinické studie fáze 3 u pacientů s PV byl hlášen jeden případ (0,5 %) infekce močových cest stupně 3 dle CTCAE, infekce močových cest stupně 4 dle CTCAE nebyla hlášena. Výskyt herpes zoster byl obdobný u pacientů s PV (4,3 %) a u pacientů s MF (4,0 %). U pacientů s PV se objevilo jedno hlášení postherpetické neuralgie stupně 3 dle CTCAE. Pneumonie byla hlášena u 0,5 % pacientů užívajících ruxolitinib oproti 1,6 % pacientů v kontrolní skupině. U žádného pacienta v rameni s ruxolitinibem nebyla hlášena sepsa nebo tuberkulóza.

Během dlouhodobého sledování klinických studií fáze 3 u pacientů s PV byly často hlášenými infekcemi infekce močových cest (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) a pneumonie (7,1 %). Sepsa byla hlášena u 0,6 % pacientů. U žádného pacienta nebyla během dlouhodobého sledování hlášena tuberkulóza.

Ve studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) během *srovnávacího období* byly hlášeny infekce močových cest u 9,9 % (stupeň ≥ 3 ; 3,3 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 10,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 28,3 % (stupeň ≥ 3 ; 9,3 %) pacientů

v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 24,0 % (stupeň ≥ 3 ; 10,0 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 12,5 % (stupeň ≥ 3 ; 11,1 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 8,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v rameni s BAT. BK virová infekce byla hlášena pouze v rameni s ruxolitiniibem u 3 pacientů, jedna příhoda byla 3. stupně. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitiniibem byly hlášeny infekce močových cest u 17,9 % (stupeň ≥ 3 ; 6,5 %) a CMV infekce u 32,3 % (stupeň ≥ 3 ; 11,4 %) pacientů. CMV infekce s postižením orgánů byla pozorována u velmi malého počtu pacientů; CMV kolitida, CMV enteritida a CMV gastrointestinální infekce jakéhokoli stupně byly hlášeny u čtyř, dvou, resp. jednoho pacienta. Příhody sepse včetně septického šoku jakéhokoli stupně byly hlášeny u 25,4 % (stupeň ≥ 3 ; 21,9 %) pacientů. Infekce močových cest a sepse byly hlášeny s nižší frekvencí u pediatrických pacientů s akutní GvHD (9,8 % každý) ve srovnání s dospělými a dospívajícími pacienty. CMV infekce byly hlášeny u 31,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3; 5,9 %).

Ve studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) během *srovnávacího období* byly infekce močových cest hlášeny u 8,5 % (stupeň ≥ 3 ; 1,2 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) v rameni s BAT. BK virová infekce byla hlášena u 5,5 % (stupeň ≥ 3 ; 0,6 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 1,3 % v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 9,1 % (stupeň ≥ 3 ; 1,8 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 10,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,9 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 2,4 % (stupeň ≥ 3 ; 2,4 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 5,7 %) v rameni s BAT. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitiniibem byly hlášeny infekce močových cest a BK virové infekce u 9,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) resp. 4,9 % (stupeň ≥ 3 ; 0,4 %) pacientů. CMV infekce a sepse byly hlášeny u 8,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) resp. 3,5 % (stupeň ≥ 3 ; 3,5 %) pacientů. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byly infekce močových cest hlášeny u 5,5 % (stupeň 3, 1,8 %) pacientů a infekce BK virem byla hlášena u 1,8 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů. CMV infekce se vyskytly u 7,3 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů.

Zvýšená hladina lipázy

V randomizační periodě klinické studie RESPONSE došlo k většímu zvýšení hladin lipázy v rameni s ruxolitiniibem oproti rameni s kontrolní léčbou, zejména pak vlivem rozdílů mezi zvýšením stupně 1 (18,2 % oproti 8,1 %). Zvýšení na stupeň ≥ 2 bylo mezi léčebnými rameny podobné. Ve studii RESPONSE 2 byla frekvence srovnatelná v rameni s ruxolitiniibem i v rameni s kontrolní léčbou (10,8 % oproti 8 %). Během dlouhodobého sledování klinických studií PV fáze 3 hlásilo 7,4 % pacientů zvýšení hladin lipázy 3. stupně a 0,9 % pacientů 4. stupně. U těchto pacientů nebyly hlášeny žádné současné známky a příznaky pankreatitidy se zvýšenou hladinou lipázy.

Ve studiích fáze 3 u pacientů s MF byla zvýšená hladina lipázy hlášena ve studii COMFORT I u 18,7 % v rameni s ruxolitiniibem oproti 16,6 % v rameni s kontrolní léčbou, a ve studii COMFORT II u 19,3 % v rameni s ruxolitiniibem oproti 14,0 % v rameni s kontrolní léčbou. U pacientů se zvýšenou hladinou lipázy nebyly hlášeny žádné současné známky a příznaky pankreatitidy.

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 19,7 % pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 12,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (3,1 % vs. 5,1 %) a stupně 4 (0 % vs. 0,8 %) bylo podobné. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitiniibem byly zvýšené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 32,2 % pacientů; stupně 3 a 4 byly hlášeny u 8,7 % resp. 2,2 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny u 20,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3 a 4: 8,5 %, resp. 4,1 %).

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 32,1 % pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 23,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (10,6 % vs. 6,2 %) a stupně 4 (0,6 % vs. 0 %) bylo podobné. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitiniibem byly zvýšené hodnoty lipázy hlášeny u 35,9 % pacientů; stupně 3 a 4 byly pozorovány u 9,5 % resp. 0,4 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny s nižší frekvencí (20,4 %, stupeň 3 a 4: 3,8 %, resp. 1,9 %) u pediatrických pacientů.

Zvýšený systolický krevní tlak

V pivotních klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF bylo u 31,5 % pacientů během alespoň jedné návštěvy v porovnání s 19,5 % pacientů léčených kontrolní léčbou zjištěno zvýšení systolického krevního tlaku o 20 mmHg nebo více oproti výchozímu stavu. Ve studii COMFORT-I (pacienti s MF) bylo průměrné zvýšení systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu o 0 až 2 mmHg u ruxolitinibu v porovnání s poklesem o 2 až 5 mmHg v rameni s placebem. Ve studii COMFORT-II vykazovaly průměrné hodnoty u pacientů s MF léčených ruxolitinibem v porovnání s pacienty s MF léčenými kontrolní léčbou malé rozdíly.

V randomizační periodě pivotní studie u pacientů s PV se průměrný systolický krevní tlak zvýšil o 0,65 mmHg u ruxolitinibu v porovnání s poklesem o 2 mmHg u ramene s BAT.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrickí pacienti

Z hlediska bezpečnosti bylo analyzováno celkem 106 pacientů ve věku 2 až <18 let s GvHD: 51 pacientů (45 pacientů ve studii REACH4 a 6 pacientů ve studii REACH2) ve studiích s akutní GvHD a 55 pacientů (45 pacientů ve studii REACH5 a 10 pacientů ve studii REACH3) ve studiích s chronickou GvHD. Bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů léčených ruxolitinibem byl podobný jako u dospělých pacientů.

Starší pacienti

Bezpečnost byla analyzována celkem u 29 pacientů ve studii REACH2 a u 25 pacientů ve studii REACH3 ve věku >65 let léčených ruxolitinibem. Celkově nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní problémy a bezpečnostní profil u pacientů starších 65 let je obecně v souladu s bezpečnostním profilem pacientů ve věku 18 až 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Není známo žádné antidotum pro předávkování přípravkem Jakavi. Jednorázové podání až 200 mg přípravku Jakavi bylo poměrně dobře snášeno. Opakované podání vyšších než doporučených dávek je spojeno s vyšším výskytem myelosuprese, zahrnující leukopenii, anemii a trombocytopenii. V těchto případech má být podávána vhodná podpůrná léčba.

Nepředpokládá se, že by hemodialýza zvyšovala vylučování ruxolitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EJ01

Mechanismus účinku

Ruxolitinib je selektivní inhibitor Janusových kináz (JAK) JAK1 a JAK2 (hodnoty IC₅₀ jsou pro enzym JAK1 3,3 nM a pro JAK2 2,8 nM). Tyto kinázy jsou zapojeny do signalizace mnoha cytokinů a růstových faktorů s významnou úlohou při hematopoéze a imunitních funkcích.

MF a PV jsou myeloproliferativní neoplastická onemocnění, u kterých byla popsána abnormální regulace signalizace zprostředkované JAK1 a JAK2. Předpokládá se, že příčinou poruchy regulace jsou vysoké hladiny cirkulujících cytokinů, které aktivují signální dráhu JAK-STAT, mutace zvyšující funkci enzymů jako je JAK2V617F a potlačení negativních regulačních mechanismů. U pacientů s MF nacházíme změnu regulace zprostředkované JAK bez ohledu na přítomnost mutace JAK2V617F. Aktivační mutace v JAK2 (V617F nebo exon 12) jsou zjištěny u >95 % pacientů s PV.

Ruxolitinib inhibuje signální dráhu JAK-STAT a buněčnou proliferaci u buněčných modelů hematologických malignit závislých na cytokinech, stejně jako u na cytokinech nezávislého modelu využívajícího Ba/F3 buňky exprimující JAK2V617F mutovaný protein s hodnotou IC_{50} v rozmezí 80 až 320 nM.

Signální dráhy JAK-STAT hrají roli v regulaci vývoje, proliferace a aktivace několika typů imunitních buněk důležitých pro patogenezi GvHD.

Farmakodynamické účinky

Ruxolitinib inhibuje cytokiny indukovanou fosforylaci STAT3 v plné krvi zdravých dobrovolníků i pacientů s MF a pacientů s PV. U obou skupin vedlo podávání ruxolitinibu k maximální inhibici fosforylace STAT3 za 2 hodiny po podání s návratem k téměř výchozím hodnotám do 8 hodin po podání, což ukazuje na to, že nedochází ke kumulaci mateřské látky ani aktivních metabolitů.

U pacientů s MF došlo při léčbě ruxolitinibem k poklesu zvýšených zánětlivých markerů spojených s nespecifickými příznaky onemocnění jako je $TNF\alpha$, IL-6 a CRP. Pacienti s MF se v průběhu času nestávali refrakterní k farmakodynamickým účinkům ruxolitinibu. Také pacienti s PV vykazovali obdobné zvýšení zánětlivých markerů ve výchozím stavu a tyto markery klesaly po léčbě ruxolitinibem.

Ve studiích intervalu QT u zdravých dobrovolníků nebylo zaznamenáno prodloužení intervalu QT/QTc po jednorázovém podání dávky ruxolitinibu vyšší než terapeutické (až 200 mg), což ukazuje na to, že ruxolitinib nemá vliv na srdeční repolarizaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Myelofibróza

U pacientů s MF (primární MF, postpolycytemickou MF nebo MF po esenciální trombocytemii) byly provedeny dvě randomizované studie fáze 3 (COMFORT-I a COMFORT-II). V obou studiích měli pacienti hmatnou splenomegalii alespoň 5 cm pod žeberním obloukem a byli klasifikováni podle kritérií *International Working Group* (IWG) do kategorií středního rizika 2 nebo vysokého rizika. Počáteční dávka přípravku Jakavi byla určena podle počtu trombocytů. Pacienti s počtem trombocytů $\leq 100 \times 10^9/l$ nebyli způsobilí k zařazení do studií COMFORT, ale 69 pacientů s počtem trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ a $< 100 \times 10^9/l$ bylo zařazeno do studie EXPAND, otevřené studie fáze Ib zaměřené na zjištění hodnoty dávky u pacientů s MF (primární MF, post-PV MF nebo MF po esenciální trombocytemii).

COMFORT-I byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zahrnující 309 pacientů, kteří byli refrakterní, nebo nebyli vhodnými kandidáty pro dostupnou léčbu. Primární cílový parametr účinnosti byl podíl nemocných, kteří dosáhnou ve 24. týdnu alespoň 35% zmenšení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě měřeného pomocí magnetické rezonance (MRI) nebo počítačové tomografie (CT).

Sekundárními cílovými parametry bylo trvání udržení alespoň 35% redukce objemu sleziny proti výchozí hodnotě, podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli alespoň 50% snížení celkového symptomatického skóre, změna celkového symptomatického skóre od výchozího stavu do 24. týdne hodnocená pomocí modifikovaného formuláře MFSAF (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) (verze 2.0, elektronický deník), a celkové přežití.

COMFORT-II byla otevřená, randomizovaná studie zahrnující 219 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě ruxolitinem oproti nejlepší dostupné léčbě. Ve skupině s nejlepší dostupnou léčbou dostávalo 47 % pacientů hydroxykarbamid a 16 % pacientů glukokortikoidy. Primární cílový ukazatel účinnosti léčby byl podíl nemocných, kteří dosáhnou ve 48. týdnu alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě měřeného pomocí MRI nebo CT.

Sekundární cílové parametry ve studii COMFORT-II zahrnovaly podíl pacientů, kteří dosáhnou ve 24. týdnu alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě, a dobu trvání alespoň 35% snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě.

Ve studiích COMFORT-I a COMFORT-II byly vstupní demografické parametry a charakteristiky onemocnění srovnatelné u obou léčených skupin.

Tabulka 8 Podíl pacientů (%) s $\geq 35\%$ snížením objemu sleziny oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu ve studii COMFORT-I a ve 48. týdnu ve studii COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi (n=144)	Nejlepší dostupná léčba (n=72)
Časový bod	24. týden		48. týden	
Počet (%) pacientů s redukcí objemu sleziny o $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% interval spolehlivosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-hodnota	<0,0001		<0,0001	

Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené přípravkem Jakavi dosáhl alespoň 35% snížení objemu sleziny (Tabulka 8) oproti výchozí hodnotě, a to bez ohledu na přítomnost mutace JAK2V617F (Tabulka 9) nebo podtypu onemocnění (primární MF, postpolycytemická MF nebo MF po esenciální trombocytemii).

Tabulka 9 Podíl pacientů (%) s $\geq 35\%$ snížením objemu sleziny oproti výchozí hodnotě dle mutačního stavu JAK (hodnocení bezpečnosti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Nejlepší dostupná léčba	
JAK mutační stav	Pozitivní (n=113) n (%)	Negativní (n=40) n (%)	Pozitivní (n=121) n (%)	Negativní (n=27) n (%)	Pozitivní (n=110) n (%)	Negativní (n=35) n (%)	Pozitivní (n=49) n (%)	Negativní (n=20) n (%)
Počet (%) pacientů s redukcí objemu sleziny o $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Časový bod	Po 24 týdnech				Po 48 týdnech			

Pravděpodobnost zachování odpovědi sleziny ($\geq 35\%$ snížení) na přípravek Jakavi po dobu nejméně 24 týdnů byla 89 % ve studii COMFORT-I a 87 % ve studii COMFORT-II; 52 % udrželo odpověď sleziny po dobu nejméně 48 týdnů ve studii COMFORT-II.

Ve studii COMFORT-I dosáhlo 45,9 % subjektů ve skupině s přípravkem Jakavi $\geq 50\%$ zlepšení celkového symptomatického skóre od výchozího stavu ve 24. týdnu (vyhodnocovaného pomocí MFSAF deníku v2.0) v porovnání s 5,3 % pacientů ve skupině s placebem ($p < 0,0001$ za pomoci chí-kvadrát testu). Průměrná změna celkového zdravotního stavu ve 24. týdnu měřená pomocí dotazníku EORTC QLQ C30 byla +12,3 u přípravku Jakavi a -3,4 u placeba ($p < 0,0001$).

Ve studii COMFORT-I byl při mediánu sledování 34,3 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinem 27,1 % oproti 35,1 % u pacientů randomizovaných do ramene s placebem; HR 0,687; 95% CI 0,459; 1,029; $p=0,0668$.

Ve studii COMFORT-I byl při mediánu sledování 61,7 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinem 44,5 % (69 ze 155 pacientů) oproti 53,2 % (82 ze 154 pacientů) u pacientů randomizovaných do ramene s placebem. Riziko úmrtí se snížilo o 31 % v rameni s ruxolitinem oproti rameni s placebem (HR 0,69; 95% CI 0,50; 0,96; $p=0,025$).

Ve studii COMFORT-II byl při mediánu sledování 34,7 měsíce výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinem 19,9 % oproti 30,1 % u pacientů randomizovaných k nejlepší dostupné léčbě (BAT); HR 0,48; 95% CI 0,28; 0,85; $p=0,009$. V obou studiích byly nižší výskyty úmrtí zjištěné v rameni s ruxolitinem ovlivněny především výsledky získanými od pacientů z podskupin po pravé polycytémii a po esenciální trombocytémii.

Ve studii COMFORT-II byl při mediánu sledování 55,9 měsíců výskyt úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinem 40,4 % (59 ze 146 pacientů) oproti 47,9 % (35 ze 73 pacientů) u pacientů randomizovaných k nejlepší dostupné léčbě (BAT). Riziko úmrtí se snížilo o 33 % v rameni s ruxolitinem oproti rameni s BAT (HR 0,67; 95% CI 0,44; 1,02; $p=0,062$).

Pravá polycytémie

Randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3 (RESPONSE) byla provedena u 222 pacientů s PV, kteří byli rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem definované podle publikovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny evropské leukemické sítě (*European LeukemiaNet* - ELN) nebo tuto léčbu netolerovali. Celkem 110 pacientů bylo randomizovaných do ramene s ruxolitinem a 112 pacientů do ramene s nejlepší dostupnou léčbou. Počáteční dávka přípravku Jakavi byla 10 mg dvakrát denně. Poté byly u pacientů dávky individuálně upraveny na základě tolerance a účinnosti s maximální dávkou 25 mg dvakrát denně. Nejlepší dostupná léčba byla vybraná zkoušejícím individuálně pro každého pacienta a zahrnovala hydroxykarbamid (59,5%), interferon/pegylovaný interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) a pozorování (15,3 %).

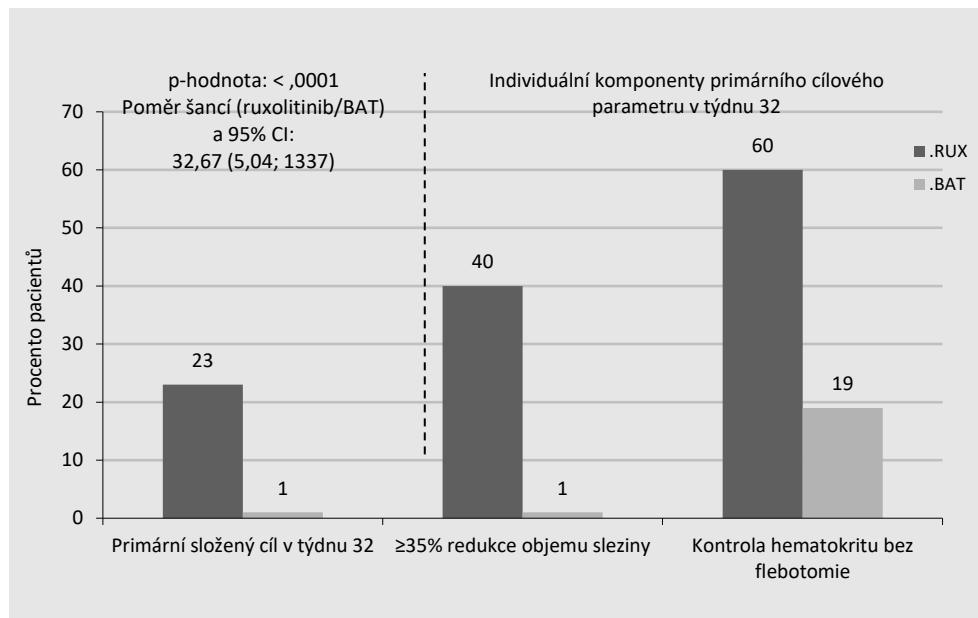
Výchozí demografické parametry a charakteristiky onemocnění byly v obou ramenech léčby srovnatelné. Medián věku byl 60 let (rozmezí 33 až 90 let). Pacienti v rameni s ruxolitinem měli medián doby od diagnózy PV 8,2 roku a dříve užívali hydroxykarbamid s mediánem trvání léčby přibližně 3 roky. Většina pacientů (>80 %) měla provedeny nejméně dvě flebotomie v posledních 24 týdnech před zařazením do studie. Komparativní data týkající se dlouhodobého přežívání a výskytu komplikací onemocnění chybí.

Primárním složeným cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli jak nevhodnosti k flebotomii (kontrolu HCT), tak i $\geq 35\%$ zmenšení objemu sleziny od výchozího stavu do 32. týdne. Kritérium vhodnosti k provedení flebotomie bylo definováno jako potvrzený HCT $>45\%$, tj. minimálně o 3 procentní body vyšší oproti HCT stanovenému ve výchozím stavu, nebo potvrzený HCT $>48\%$, dle toho, která hodnota je nižší. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů s dosaženým primárním cílovým parametrem a bez progresu ve 48. týdně, stejně jako podíl pacientů s dosaženou kompletní hematologickou remisí ve 32. týdně.

Studie dosáhla svého primárního cíle a vyšší podíl pacientů ve skupině s přípravkem Jakavi dosáhl primárního složeného cílového parametru a každé z jeho individuálních komponent. Výrazně vyšší počet pacientů léčených přípravkem Jakavi (23 %) dosáhl primární odpovědi ($p<0,0001$) v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou (0,9 %). Kontroly hematokritu bylo dosaženo u 60 % pacientů v rameni s přípravkem Jakavi v porovnání s 18,8 % v rameni s nejlepší dostupnou léčbou a $\geq 35\%$ snížení objemu sleziny bylo dosaženo u 40 % pacientů v rameni s přípravkem Jakavi v porovnání s 0,9 % v rameni s nejlepší dostupnou léčbou (obrázek 1).

Také bylo dosaženo obou klíčových sekundárních cílových parametrů. Poměr pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické remise, byl 23,6 % u přípravku Jakavi v porovnání s 8,0 % u nejlepší dostupné léčby ($p=0,0013$), a poměr pacientů, kteří dosáhli trvalé primární odpovědi ve 48. týdnu, byl 20 % u přípravku Jakavi a 0,9 % u nejlepší dostupné léčby ($p<0,0001$).

Obrázek 1 Pacienti, kteří dosáhli primárního cílového parametru a komponent primárního cílového parametru ve 32. týdnu



Symptomatická zátěž byla vyhodnocena pomocí elektronického patientského deníku MPN-SAF celkového symptomatického skóre (TSS), který se skládá ze 14 otázek. Ve 32. týdnu dosáhlo 49 % a 64 % pacientů léčených ruxolitinibem $\geq 50\%$ snížení TSS-14, resp. TSS-5 v porovnání s pouze 5 % a 11 % pacientů na nejlepší dostupné léčbě.

Vnímání přínosu léčby bylo stanoveno pomocí dotazníku *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Celkem 66 % pacientů léčených ruxolitinibem hlásilo zlepšení již čtyři týdny po zahájení léčby oproti 19 % léčených nejlepší dostupnou léčbou. Zlepšení vnímání přínosu léčby bylo vyšší také u pacientů léčených ruxolitinibem ve 32. týdnu (78 % oproti 33 %).

Další analýzy provedené ve studii RESPONSE k posouzení trvalosti odpovědi byly provedeny v týdnu 80 a v týdnu 256 po randomizaci. Z 25 pacientů, kteří dosáhli primární odpovědi v týdnu 32, 3 pacienti progredovali do týdne 80 a 6 pacientů do týdne 256. Pravděpodobnost udržení primární odpovědi od týdne 32 do týdne 80 a do týdne 256 byla 92 %, resp. 74 % (viz tabulka 10).

Tabulka 10 Trvání primární odpovědi ve studii RESPONSE

	Týden 32	Týden 80	Týden 256
Primární odpověď dosažena v týdnu 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Pacienti, kteří udrželi primární odpověď	n/a	22/25	19/25
Pravděpodobnost udržení primární odpovědi	n/a	92 %	74 %
* Na základě kritérií složeného cílového parametru primární odpovědi: absence způsobilosti flebotomie (kontrola HCT) a snížení objemu sleziny o ≥ 35 % oproti výchozímu stavu. n/a: neuplatňuje se			

Druhá randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3b (RESPONSE 2) byla provedena u 149 pacientů s PV, kteří byli rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerovali, ale bez hmatatelné splenomegalie. Primární cílový parametr, definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli kontroly HCT (nevhodnost k flebotomii), byl ve 28. týdnu splněn (62,2 % v rameni s přípravkem Jakavi oproti 18,7 % v rameni s BAT). Klíčový sekundární cílový parametr, definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické remise, byl ve 28. týdnu také splněn (23,0 % v rameni s přípravkem Jakavi oproti 5,3 % v rameni s BAT).

Reakce štěpu proti hostiteli

Dvě randomizované, otevřené, multicentrické studie fáze 3 hodnotily přípravek Jakavi u pacientů ve věku 12 let a starších s akutní GvHD (REACH2) a chronickou GvHD (REACH3) po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (alloSCT) a nedostatečné odpovědi na léčbu kortikosteroidy a/nebo jinou systémovou léčbu. Počáteční dávka přípravku Jakavi byla 10 mg dvakrát denně.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH2 bylo 309 pacientů s akutní GvHD stupně II až IV refrakterní na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání přípravku Jakavi nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti akutní GvHD v době randomizace. Refrakternost vůči kortikosteroidům byla stanovena, když pacienti měli progresi po alespoň 3 dnech, nedosáhli odpovědi po 7 dnech nebo selhalo snižování dávky kortikosteroidů.

BAT byla vybrána zkoušejícím u každého jednotlivého pacienta a zahrnovala anti-thymocytární globulin (ATG), mimotělní fotoferézu (ECP), mezenchymální stromální buňky (MSC), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), etanercept nebo infliximab.

Navíc k léčbě přípravkem Jakavi nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Ruxolitinib byl přidán k pokračujícímu užívání kortikosteroidů a/nebo inhibitorů kalcineurinu (CNI), jako je cyklosporin nebo takrolimus, a/nebo topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a CNI pro akutní GvHD, byli způsobilí k zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno v předchozím systémovém léčivém přípravku pro akutní GvHD pokračovat pouze tehdy, pokud byl použit pro profylaxi akutní GvHD (tj. zahájen před akutní diagnózou GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinib po 28. dni, pokud splnili následující kritéria:

- Nesplnili definici primárního cílového parametru odpovědi (kompletní odpověď [CR] nebo částečná odpověď [PR]) 28. den; NEBO
- Poté došlo ke ztrátě odpovědi a splnění kritérií pro progresi, smíšenou odpověď nebo žádnou odpověď, což vyžadovalo novou další systémovou imunosupresivní léčbu akutní GvHD, A
- Neměli známky/příznaky chronické GvHD.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě ve dni 56 u pacientů s léčebnou odpovědí.

Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly v obou léčebných ramenech vyvážené. Medián věku byl 54 let (rozmezí 12 až 73 let). Studie zahrnovala 2,9 % dospívajících, 59,2 % mužů a 68,9 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost akutní GvHD v rameni s přípravkem Jakavi, resp. s BAT, byla stupně II u 34 %, resp. 34 % pacientů, stupně III u 46 %, resp. 47 % pacientů, a stupně IV u 20 %, resp. 19 % pacientů.

Důvody nedostatečné odpovědi pacientů na kortikosteroidy v rameni s přípravkem Jakavi a s BAT byly i) selhání při dosažení odpovědi po 7 dnech léčby kortikosteroidy (46,8 %, resp. 40,6 %), ii) selhání snižování dávky kortikosteroidů (30,5 %, resp. 31,6 %), nebo iii) progresi onemocnění po 3 dnech léčby (22,7 %, resp. 27,7 %).

Mezi všemi pacienty byly nejčastějšími orgány zapojenými do akutní GvHD kůže (54,0 %) a dolní gastrointestinální trakt (68,3 %). Více pacientů v rameni s přípravkem Jakavi mělo akutní GvHD zahrnující kůži (60,4 %) a játra (23,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (kůže: 47,7 % a játra: 16,1 %).

Nejčastěji používané předchozí systémové akutní terapie GvHD byly kortikosteroidy + CNI (49,4 % v rameni s přípravkem Jakavi a 49,0 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla celková míra odpovědi (ORR) v den 28, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s kompletní odpovědí (CR) nebo částečnou odpovědí (PR) bez nutnosti dalších systémových terapií pro dřívější progresi, smíšená odpověď, nebo žádná odpověď na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií Harris et al. (2016).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR ve dni 28 a udrželi si CR nebo PR ve dni 56.

Studie REACH2 splnila svůj primární cílový parametr. ORR v den 28 léčby byla vyšší v rameni s přípravkem Jakavi (62,3 %) ve srovnání s ramenem s BAT (39,4 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

V rameni s přípravkem Jakavi byl také vyšší podíl kompletních respondérů (34,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (19,4 %).

ORR dne 28 byla 76 % pro GvHD II. stupně, 56 % pro GvHD III. stupně a 53 % pro GvHD IV. stupně v rameni s přípravkem Jakavi, a 51 % pro GvHD II. stupně, 38 % pro GvHD III. stupně a 23 % GvHD IV. stupně v rameni s BAT.

Mezi nereagujícími ve 28. dni v ramenech s přípravkem Jakavi a s BAT mělo 2,6 %, resp. 8,4 % progresi onemocnění.

Celkové výsledky jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11 Celková míra odpovědi ve dni 28 ve studii REACH2

	Jakavi n=154		BAT n=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Celková odpověď	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-hodnota (2-stranná)	p <0,0001			
Kompletní odpověď	53 (34,4)		30 (19,4)	
Částečná odpověď	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studie splnila svůj klíčový sekundární cílový parametr na základě analýzy primárních dat. Trvalá ORR v den 56 byla 39,6 % (95% CI: 31,8; 47,8) v rameni s přípravkem Jakavi a 21,9 % (95% CI: 15,7; 29,3) v rameni s BAT. Mezi oběma léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (OR: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Podíl pacientů s CR byl 26,6 % v rameni s přípravkem Jakavi oproti 16,1 % v rameni s BAT. Celkově 49 pacientů (31,6 %) původně randomizovaných do ramene s BAT přešlo do ramene s přípravkem Jakavi.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH3 bylo 329 pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD refrakterních na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání přípravku Jakavi nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti chronické GvHD v době randomizace. Refrakternost vůči kortikosteroidům byla stanovena, když pacienti po 7 dnech nereagovali nebo došlo k progresi onemocnění, nebo pokud onemocnění přetrvávalo po dobu 4 týdnů nebo dvakrát selhalo snižování dávky kortikosteroidů.

BAT byla vybrána zkoušejícím u každého jednotlivého pacienta a zahrnovala mimotělní fotoferézu (ECP), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib nebo ibrutinib.

Navíc k léčbě přípravkem Jakavi nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfúzní podpory. Pokračování v užívání kortikosteroidů a CNI, jako je cyklosporin nebo takrolimus, a topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě bylo povoleno podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a/nebo CNI pro chronickou GvHD, byli způsobilí pro zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno pokračovat v předchozím systémovém léčivém přípravku pro chronickou GvHD pouze tehdy, pokud byl používán k profylaxi chronické GvHD (tj. zahájen před diagnózou chronické GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinib ve dni 169 a poté kvůli progresi onemocnění, smíšené odpovědi nebo nezměněné odpovědi, kvůli toxicitě na BAT nebo kvůli vzplanutí chronické GvHD.

Účinnost u pacientů, kteří přecházejí z aktivní akutní GvHD na chronickou GvHD bez snižování dávky kortikosteroidů a jakékoli systémové léčby, není známa. Účinnost u akutní nebo chronické GvHD po infuzi lymfocytů dárce (*donor lymphocyte infusion* - DLI) a u pacientů, kteří netolerovali léčbu steroidy, není známa.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly v obou léčebných ramenech vyvážené. Medián věku byl 49 let (rozmezí 12 až 76 let). Studie zahrnovala 3,6 % dospívajících, 61,1 % mužů a 75,4 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost chronické GvHD refrakterní na kortikosteroidy při diagnóze byla mezi oběma léčebnými rameny vyvážená, 41 %, resp. 45 % střední, a 59 %, resp. 55 % těžká v ramenech s Jakavi, resp. s BAT.

Nedostatečná odpověď pacientů na kortikosteroidy v rameni s přípravkem Jakavi a s BAT byla charakterizována i) nedostatečnou odpovědí nebo progresí onemocnění po léčbě kortikosteroidy po dobu alespoň 7 dnů při dávce 1 mg/kg/den ekvivalentů prednisonu (37,6 %, resp. 44,5 %), ii) přetrváváním onemocnění po 4 týdnech při dávce 0,5 mg/kg/den (35,2 %, resp. 25,6 %), nebo iii) závislostí na kortikosteroidech (27,3 %, resp. 29,9 %).

Ze všech pacientů mělo 73 % a 45 % postižení kůže a plic v rameni s přípravkem Jakavi, ve srovnání s 69 % a 41 % v rameni s BAT.

Nejčastěji používané předchozí systémové terapie chronické GvHD byly pouze kortikosteroidy (43 % v rameni s přípravkem Jakavi a 49 % v rameni s BAT) a kortikosteroidy + CNI (41 % pacientů v rameni s přípravkem Jakavi a 42 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla ORR ve dni 169, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s CR nebo PR bez požadavku na další systémovou léčbu pro dřívější progresi, smíšenou odpovědí nebo absencí odpovědi na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií *National Institutes of Health* (NIH).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo přežití bez selhání léčby (FFS), složený cílový parametr doby do události, který zahrnoval nejčasnější z následujících příhod: i) relaps nebo recidiva základního onemocnění nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění, ii) mortalita bez relapsu, nebo iii) přidání nebo zahájení další systémové léčby chronické GvHD.

Studie REACH3 splnila svůj primární cílový parametr. V době primární analýzy (datum ukončení sběru dat: 8. května 2020) byla ORR ve 24. týdnu vyšší v rameni s přípravkem Jakavi (49,7 %) ve srovnání s ramenem s BAT (25,6 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 12.

Mezi pacienty, kteří nereagovali ve dni 169 v ramenech s přípravkem Jakavi a s BAT, mělo 2,4 %, resp. 12,8 % progresi onemocnění.

Tabulka 12 Celková míra odpovědi ve dni 169 ve studii REACH3

	Jakavi n=165		BAT n=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Celková odpověď	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-hodnota (2-stranná)	$p < 0,0001$			
Kompletní odpověď	11 (6,7)		5 (3,0)	
Částečná odpověď	71 (43,0)		37 (22,6)	

Klíčový sekundární cílový parametr FFS prokázal statisticky významné 63 % snížení rizika u přípravku Jakavi oproti BAT (HR: 0,370; 95 % CI: 0,268; 0,510; $p < 0,0001$). Po 6 měsících byla většina příhod FFS „přidání nebo zahájení další systémové terapie pro cGvHD“ (pravděpodobnost této příhody byla 13,4 % vs. 48,5 % v rameni s přípravkem Jakavi a s BAT). Výsledky pro „relaps základního onemocnění“ a mortalitu bez relapsu (NRM) byly 2,46 % vs. 2,57 % a 9,19 % vs. 4,46 % v ramenech s Jakavi resp. s BAT. Při zaměření pouze na NRM nebyl pozorován žádný rozdíl v kumulativní incidenci mezi léčebnými rameny.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jakavi u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu MF a PV. U pediatrických pacientů s GvHD starších 2 let je bezpečnost a účinnost přípravku Jakavi podpořena důkazy z randomizovaných studií fáze 3 REACH2 a REACH3 a z otevřených jednoramenných studií fáze 2 REACH4 a REACH5 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Jednoramenný profil nelimituje příspěvek ruxolitinibu k celkové účinnosti.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH4 bylo 45 pediatrických pacientů s akutní GvHD stupně II až IV léčeno přípravkem Jakavi a kortikosteroidy +/- CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky přípravku Jakavi. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (Skupina 1 [≥ 12 let až < 18 let, $n=18$], Skupina 2 [≥ 6 let až < 12 let, $n=12$], Skupina 3 [≥ 2 roky až < 6 let $n=15$] a Skupina 4 [≥ 28 dnů až < 2 roky $n=0$]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2, a 4 mg/m² dvakrát denně pro skupinu 3, a pacienti byli léčeni po dobu 24 týdnů nebo do přerušení. Přípravek Jakavi byl podáván buď jako 5mg tableta nebo tobolka/perorální roztok u pediatrických pacientů ve věku < 12 let.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici, a bylo jim povoleno, aby kromě kortikosteroidů dostávali maximálně jednu další systémovou léčbu akutní GvHD. Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu akutní GvHD (s výjimkou maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po nástupu akutní GvHD). Kromě přípravku Jakavi byli pacienti léčeni systémovými kortikosteroidy a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a byly povoleny také topické kortikosteroidy podle institucionálních doporučení. Ve studii REACH4 dostávalo 40 pacientů (88,9 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Přípravek Jakavi měl být vysazen v případě nedostatečné odpovědi na léčbu akutní GvHD 28. den.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě ve dni 56.

Muži a ženy tvořili 62,2 % ($n=28$), resp. 37,8 % ($n=17$) pacientů. Celkem 27 pacientů (60,0 %) mělo jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukémii (26 pacientů, 57,8 %). Ze 45 pediatrických pacientů zařazených do studie REACH4 mělo 13 (28,9 %) akutní GvHD bez předchozí léčby a 32 (71,1 %) mělo akutní GvHD refrakterní na steroidy. Ve výchozím stavu mělo 64,4 % pacientů akutní GvHD stupně II, 26,7 % mělo stupeň III a 8,9 % mělo stupeň IV.

Celková míra odpovědi (ORR) v den 28 (primární cílový ukazatel účinnosti) ve studii REACH4 byla 84,4 % (90% CI: 72,8; 92,5) u všech pacientů, s CR u 48,9 % pacientů a PR u 35,6 % pacientů. Pokud jde o stav před léčbou, ORR v den 28 byla 90,6 % u pacientů refrakterních na steroidy (SR).

Míra trvalé ORR v den 56 (klíčový sekundární cílový parametr) měřená podílem pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR v den 28 a udrželi CR nebo PR v den 56, byla 66,7 % u všech pacientů ve studii REACH4 a 68,8 % u SR pacientů.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH5 bylo 45 pediatrických pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD léčeno přípravkem Jakavi a kortikosteroidy +/- CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky léčby přípravkem Jakavi. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (Skupina 1 [≥ 12 let až < 18 let, $n=22$], Skupina 2 [≥ 6 let až < 12 let, $n=16$], Skupina 3 [≥ 2 roky až < 6 let, $n=7$] a Skupina 4 [≥ 28 dnů až < 2 roky, $n=0$]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2, a 4 mg/m² dvakrát denně pro skupinu 3, a pacienti byli léčeni po

dobu 39 cyklů/156 týdnů nebo do přerušení. Přípravek Jakavi byl podáván buď jako 5mg tableta nebo perorální roztok u pediatrických pacientů ve věku <12 let.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici, a bylo jim povoleno podstoupit další předchozí systémovou léčbu chronické GvHD kromě kortikosteroidů. Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu chronické GvHD (kromě maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po propuknutí chronické GvHD). Kromě přípravku Jakavi bylo pacientům také povoleno pokračovat v užívání systémových kortikosteroidů a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a topické terapie kortikosteroidy podle institucionálních doporučení. Ve studii REACH5 dostávalo 23 pacientů (51,1 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Přípravek Jakavi měl být přerušen v případě nedostatečné odpovědi na chronickou léčbu GvHD ve dni 169.

Snížování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Muži a ženy tvořili 64,4 % (n=29), resp. 35,6 % (n=16) pacientů, přičemž 30 pacientů (66,7 %) mělo před transplantací v anamnéze jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukémii (27 pacientů, 60 %).

Mezi 45 pediatrickými pacienty zařazenými do studie REACH5 bylo 17 (37,8 %) dosud neléčených pacientů s chronickou GvHD a 28 (62,2 %) bylo SR pacientů s chronickou GvHD. Onemocnění bylo těžké u 62,2 % pacientů a středně těžké u 37,8 % pacientů. Celkem 31 (68,9 %) pacientů mělo postižení kůže, 18 (40 %) pacientů postižení úst a 14 pacientů (31,1 %) postižení plic.

ORR ve dni 169 (primární cílový parametr účinnosti) byla 40 % (90% CI: 27,7; 53,3) u všech pediatrických pacientů ve studii REACH5 a 39,3 % u SR pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ruxolitinib patří do třídy 1 podle BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), protože má vysokou permeabilitu, dobrou rozpustnost a rychlý rozpad. Ruxolitinib byl v klinických studiích po perorálním podání rychle absorbován s maximální plazmatickou koncentrací (C_{max}) dosaženou přibližně 1 hodinu po podání. Absorpce ruxolitinibu po perorálním podání (stanoven ruxolitinib a jeho metabolity tvořené při prvním průchodu játry) je podle farmakokinetických studií u člověka 95 % a více. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC ruxolitinibu se zvyšují úměrně s podanou jednorázovou dávkou v rozmezí 5 až 200 mg. Užití ruxolitinibu po jídle s vysokým obsahem tuků nevedlo ke klinicky významné změně farmakokinetiky. Průměrná hodnota C_{max} při požití jídla s vysokým obsahem tuků mírně klesla (o 24 %) a průměrná hodnota AUC se téměř nezměnila (nárůst o 4 %).

Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 75 litrů u pacientů s MF a PV, 67,5 litru u dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD a 60,9 litru u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 30 litrů u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s tělesným povrchem (BSA) pod 1 m². Vazba na plazmatické bílkoviny je *in vitro* při koncentracích ruxolitinibu odpovídajících klinickému využití přibližně 97 % a ruxolitinib se váže zejména na albumin. Celotělová autoradiografická studie u potkanů ukázala, že ruxolitinib neprochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Ruxolitinib je metabolizován především CYP3A4 (>50 %) s dodatečným přispěním CYP2C9. Mateřská látka má v lidské plazmě převládající podíl a představuje 60 % látek v oběhu souvisejících s podáním přípravku. V plazmě jsou přítomné dva hlavní a zároveň aktivní metabolity, které představují 25 % a 11 % z mateřské AUC. Tyto metabolity mají polovinu až pětinu mateřské farmakologické aktivity na enzymy JAK. Celkově všechny aktivní metabolity přispívají 18 % k celkové farmakodynamické aktivitě ruxolitinibu. V klinicky významných plazmatických koncentracích ruxolitinib podle *in vitro* studií neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 a není silným induktorem CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě *in vitro* dat může ruxolitinib inhibovat P-gp a BCRP.

Eliminace

Ruxolitinib je eliminován z organismu převážně metabolickou cestou. Průměrný poločas eliminace ruxolitinibu je přibližně 3 hodiny. Po jednorázovém perorálním podání [¹⁴C]-značeného ruxolitinibu zdravým dospělým dobrovolníkům bylo farmakum z převážné většiny metabolizováno a 74 % podané radioaktivity bylo vyloučeno močí a 22 % stolicí. Nezměněná mateřská látka představovala méně než 1 % celkové vyloučené radioaktivity.

Linearita/nelinearita

Ve studiích s podáním jednorázové i opakované dávky bylo prokázáno, že systémová expozice je závislá na dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv věku, pohlaví a rasy

Na základě studií u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány relevantní rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví a rase.

Populační farmakokinetika

V populační farmakokinetické analýze u pacientů s MF nebyla zjištěna závislost perorální clearance na věku nebo rase. Predikovaná perorální clearance byla 17,7 l/h u žen a 22,1 l/h u mužů s interindividuální variabilitou 39 % u pacientů s MF. U pacientů s PV byla clearance 12,7 l/h se 42% interindividuální variabilitou a mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou nebyl na základě populační farmakokinetické analýzy zřejmý žádný vztah. U dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD byla clearance 10,4 l/h a 7,8 l/h u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD se 49% interindividuální variabilitou. U pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s BSA pod 1 m² byla clearance mezi 6,5 a 7 l/h. Nebyl zřejmý žádný vztah mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou, a to na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s GvHD. Při dávce 10 mg dvakrát denně byla expozice zvýšena u pacientů s GvHD s nízkým BSA. U subjektů s BSA 1 m², 1,25 m² a 1,5 m² byla předpokládaná průměrná expozice (AUC) o 31 %, 22 % resp. 12 % vyšší než u typického dospělého pacienta (1,79 m²).

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Jakavi nebyla stanovena u pediatrické populace ve věku <18 let s MF a PV.

Stejně jako u dospělých pacientů s GvHD byl ruxolitinib po perorálním podání u pediatrických pacientů s GvHD rychle absorbován. Při dávkování 5 mg dvakrát denně dětem ve věku 6 až 11 let bylo dosaženo srovnatelné expozice s dávkou 10 mg dvakrát denně u dospívajících a dospělých s akutní a chronickou GvHD, což potvrzuje přístup přizpůsobení expozice implementovaný jako součást předpokladu extrapolace. U dětí ve věku od 2 do 5 let s akutní a chronickou GvHD navrhoval přístup přizpůsobení expozice dávku 8 mg/m² dvakrát denně.

Ruxolitinib nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD ve věku do 2 let, proto bylo k předpovědi expozice u těchto pacientů použito modelování, které zohledňuje aspekty související s věkem u mladších pacientů, na základě údajů od dospělých pacientů.

Na základě souhrnné populační farmakokinetické analýzy u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD se clearance ruxolitinibu snižovala s klesajícím BSA. Po korekci na účinek BSA neměly další demografické faktory, jako je věk, tělesná hmotnost a index tělesné hmotnosti, klinicky významný vliv na expozici ruxolitinibu.

Porucha funkce ledvin

Funkce ledvin byla stanovena pomocí MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) a kreatininu v moči. Expozice ruxolitinibu byla po jednorázovém podání dávky 25 mg ruxolitinibu podobná u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin a u pacientů s normální renální funkcí, avšak hodnoty plazmatické AUC metabolitů ruxolitinibu měly tendenci se zvyšovat se zhoršujícím se postižením ledvin a byly nejvyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Není známo, zda má zvýšená expozice metabolitům vliv na bezpečnost. Úprava dávky je doporučena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin (viz bod 4.2). Dávkování pouze ve dnech dialýzy snižuje expozici metabolitům, ale také farmakodynamický účinek, především ve dnech mezi dialýzami.

Porucha funkce jater

Průměrná hodnota AUC ruxolitinibu byla po jednorázovém podání dávky 25 mg ruxolitinibu pacientům s různým stupněm poruchy funkce jater zvýšená o 87 %, 28 %, resp. 65 % u pacientů s lehkou, středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Mezi hodnotou AUC a stupněm poruchy funkce jater na základě skóre dle Childa a Puga nebyl prokázán žádný jasný vztah. Terminální poločas eliminace byl u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen ve srovnání se zdravými dobrovolníky (4,1 až 5,0 h oproti 2,8 h). U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater je doporučeno přibližně 50% snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ruxolitinibem byly provedeny konvenční farmakologické studie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, reprodukční toxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu. V testech toxicity po opakovaném podání byly cílovými orgány spojenými s farmakologickým působením ruxolitinibu kostní dřev, periferní krev a lymfatické tkáně. U psů byly zjištěny infekce, obecně asociované s imunosupresí. Při telemetrických studiích u psů byl pozorován nežádoucí pokles krevního tlaku a vzestup srdeční frekvence a v respiračních studiích u potkanů byl pozorován nežádoucí pokles minutového objemu. Hraniční dávka (podle C_{max} volné látky), při které nebyly pozorovány nežádoucí účinky, byla u psů a potkanů 15,7násobně respektive 10,4násobně vyšší než je maximální doporučená dávka u lidí (25 mg dvakrát denně). Nebyl pozorován žádný neurofarmakologický účinek ruxolitinibu.

Ve studiích s juvenilními potkany byl při podávání ruxolitinibu pozorován účinek na růst a hustotu kostí. Inhibice růstu kostí byla pozorován při dávkách ≥ 5 mg/kg/den při zahájení léčby 7. postnatální den (u člověka srovnatelné s novorozencem) a při dávkách ≥ 15 mg/kg/den při zahájení léčby ve 14. až 21. postnatálním dni (u člověka srovnatelné s dítětem ve věku 1-3 roky). Při dávkách ≥ 30 mg/kg/den a při současném zahájení léčby od 7. postnatálního dne byly pozorovány zlomeniny a předčasná úmrtí potkanů. Na základě AUC volné látky byla expozice NOAEL (prahová dávka bez nežádoucích účinků) u juvenilních potkanů léčených již od 7. postnatálního dne 0,3ásobkem dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně, přičemž inhibice růstu kostí byla pozorována při expozici 1,5násobně vyšší a zlomeniny byly pozorovány při expozici 13násobně vyšší než je expozice dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně. Účinky byly obvykle silnější při zahájení léčby v dřívějším postnatálním období. Kromě pozorovaného vlivu na vývoj kostí byly

účinky ruxolitinibu u juvenilních potkanů podobné účinkům u dospělých potkanů. Juvenilní potkani jsou citlivější k toxicitě ruxolitinibu než dospělí potkani.

Ruxolitinib snižoval hmotnost plodu a zvyšoval postimplantační ztráty ve studiích u zvířat. U potkanů a králíků nebyl zjištěn výskyt teratogenních účinků. Nicméně hraniční expozice porovnáváné s nejvyšší klinickou dávkou byly nízké a výsledky proto mají pro člověka omezený význam. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje bylo pozorováno mírné prodloužení gestační periody, snížení počtu implantačních míst a snížení počtu porozených mláďat. U mláďat byla zaznamenána snížená průměrná porodní tělesná hmotnost a krátké období snížených průměrných přírůstků tělesné hmotnosti po narození. U potkanů v laktaci byly ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka, a to v koncentracích 13násobně vyšších než v mateřské plazmě. Ruxolitinib neměl mutagenní a klastogenní účinky. Ruxolitinib neměl karcinogenní účinky u Tg.rash2 transgenních myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Povidon (K 30)
Velmi nízkoviskózní hyprolóza
Monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení s PVC/PE/PVDC/al blistry obsahující 14 nebo 56 tablet nebo vícečetná balení obsahující 168 (3 balení po 56) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jakavi 5 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

60 ml perorálního roztoku obsahuje 300 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 150 mg propylenglykolu, 1,2 mg methylparabenu a 0,4 mg propylparabenu (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok, který může obsahovat malé bezbarvé částice nebo malé množství sedimentu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Akutní GvHD

Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

Chronická GvHD

Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Jakavi má být zahajována pouze lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorové terapie.

Před zahájením léčby přípravkem Jakavi musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů.

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů má být vyšetřen každé 2 až 4 týdny do stabilizace dávek přípravku Jakavi, a dále pak dle klinické indikace (viz bod 4.4).

Dávkování

Počáteční dávka

Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) je založena na věku (viz tabulky 1 a 2):

Tabulka 1 Počáteční dávky u akutní reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	Počáteční dávka
12 let a starší	10 mg / 2 ml dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg / 1 ml dvakrát denně
28 dnů až méně než 6 let	8 mg/m ² dvakrát denně (viz tabulka 3)

Tabulka 2 Počáteční dávky u chronické reakce štěpu proti hostiteli

Věková skupina	Počáteční dávka
12 let a starší	10 mg / 2 ml dvakrát denně
6 let až méně než 12 let	5 mg / 1 ml dvakrát denně
6 měsíců až méně než 6 let	8 mg/m ² dvakrát denně (viz tabulka 3)

Uvedené počáteční dávky u GvHD mohou být podávány buď v lékové formě tablety pro pacienty, kteří mohou polykat tablety v celku, nebo jako perorální roztok.

Objem přípravku Jakavi, který se má podávat dvakrát denně při počáteční dávce 8 mg/m² u pacientů mladších 6 let, je uveden v tabulce 3.

Tabulka 3 Objem perorálního roztoku přípravku Jakavi (5 mg/ml) podávaný dvakrát denně při počáteční dávce 8 mg/m² u pacientů mladších 6 let

Plocha tělesného povrchu (BSA) (m ²)		Objem (ml)
Min	Max	
0,16	0,21	0,3
0,22	0,28	0,4
0,29	0,34	0,5
0,35	0,40	0,6
0,41	0,46	0,7
0,47	0,53	0,8
0,54	0,59	0,9
0,60	0,65	1,0
0,66	0,71	1,1
0,72	0,78	1,2
0,79	0,84	1,3
0,85	0,90	1,4
0,91	0,96	1,5
0,97	1,03	1,6
1,04	1,09	1,7
1,10	1,15	1,8

Přípravek Jakavi lze přidat k léčbě kortikosteroidy a/nebo inhibitory kalcineurinu (CNI).

Úprava dávkování

Dávky mohou být dále titrovány dle účinnosti a bezpečnosti.

Snížení dávky a dočasné přerušení léčby může být nutné u pacientů s GvHD s trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem po standardní podpůrné léčbě zahrnující růstové faktory, protiinfekční terapie a transfuze. Doporučená počáteční dávka pro pacienty s GvHD, má být

snížena přibližně o 50 % a podávána dvakrát denně. U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat přípravek Jakavi na úrovni snížené dávky, je třeba léčbu přerušit. Podrobná doporučení ohledně dávkování jsou uvedena v tabulce 4.

Tabulka 4 Doporučené dávkování během léčby ruxolitinibem pro pacienty s GvHD a trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem

Laboratorní hodnoty	Doporučené dávkování
Počet trombocytů $<20 \times 10^9/l$	Snižte dávku přípravku Jakavi o jeden stupeň. Pokud během 7 dní bude počet trombocytů $\geq 20 \times 10^9/l$, dávku je možné navýšit na původní dávku, v opačném případě pokračujte s podáváním snížené dávky.
Počet trombocytů $<15 \times 10^9/l$	Přerušete užívání přípravku Jakavi do hodnoty trombocytů $\geq 20 \times 10^9/l$, pak pokračujte s užíváním dávky o jeden stupeň nižší.
Absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $<0,75 \times 10^9/l$	Snižte dávku přípravku Jakavi o jeden stupeň. Obnovte původní dávku pokud ANC $>1 \times 10^9/l$.
Absolutní počet neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$	Přerušete užívání přípravku Jakavi do hodnoty ANC $>0,5 \times 10^9/l$, pak pokračujte s užíváním dávky o jeden stupeň nižší. Pokud ANC $>1 \times 10^9/l$, dávku je možné navýšit na původní dávku.
Zvýšený celkový bilirubin nesouvisející s GvHD (GvHD bez postižení jater)	$>3,0$ až $5,0 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN): Pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší až do $\leq 3,0 \times$ ULN.
	$>5,0$ až $10,0 \times$ ULN: Přerušete užívání přípravku Jakavi až na dobu 14 dní dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0 \times$ ULN. Pokud celkový bilirubin $\leq 3,0 \times$ ULN dávkování je možné ponechat v současné dávce. Pokud není hodnota $\leq 3,0 \times$ ULN po 14 dnech, pokračujte s dávkou o jeden stupeň nižší.
	$>10,0 \times$ ULN: Přerušete užívání přípravku Jakavi dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0 \times$ ULN, pak pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší.
Zvýšený celkový bilirubin související s GvHD (jaterní GvHD)	$>3,0 \times$ ULN: Pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší až do hodnoty celkového bilirubinu $\leq 3,0 \times$ ULN.

Úprava dávkování při konkomitantní léčbě silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory CYP2C9/3A4

Pokud je ruxolitinib podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol), má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.5). Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky.

Doporučená počáteční dávka pro pacienty s GvHD s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) má být snížena přibližně o 50 % a podávána dvakrát denně. Pacienti mají být během léčby ruxolitinibem pečlivě sledováni s ohledem na bezpečnost a účinnost (viz bod 4.4).

Neexistují žádná data o pacientech s GvHD s terminálním selháním ledvin (ESRD).

Pacienti s poruchou funkce jater

Dávka ruxolitinibu může být dále titrována pro snížení rizika cytopenie.

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 % (viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater související s GvHD a se zvýšeným celkovým bilirubinem na hodnotu $> 3 \times \text{ULN}$ má být krevní obraz kvůli možné toxicitě vyhodnocen častěji a je doporučeno i snížení dávky o jeden stupeň (viz bod 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starší pacienti nevyžadují žádnou specifickou úpravu dávkování.

Ukončení léčby

U pacientů s odpovědí na léčbu a po vysazení kortikosteroidů lze zvážit postupné snižování dávky přípravku Jakavi. Doporučuje se 50% snížení dávky přípravku Jakavi každé dva měsíce. Pokud se známky nebo příznaky GvHD znovu objeví během nebo po snížení dávky přípravku Jakavi, je třeba zvážit její opětovné navýšení.

Způsob podání

Přípravek Jakavi se užívá perorálně, s jídlem nebo bez jídla.

Doporučuje se, aby lékař před podáním první dávky prodiskutoval způsob podání předepsané denní dávky perorálního roztoku s pečovatelem.

Doporučuje se užívat dávku přípravku Jakavi každý den ve stejnou dobu pomocí dodané opakovaně použitelné stříkačky pro perorální podání.

Při vynechání dávky nemá pacient užívat dávku navíc, ale má pokračovat další obvyklou předepsanou dávkou.

Po užití perorálního roztoku se pacient může napít vody, aby se zajistilo úplné spolknutí léčivého přípravku. Pokud pacient nemůže polykat a má zavedenou nasogastrickou nebo žaludeční sondu *in situ*, lze perorální roztok přípravku Jakavi podávat nasogastrickou nebo žaludeční sondou pro výživu o velikosti French 4 (nebo větší) a nepřesahující 125 cm na délku. Sonda musí být propláchnuta vodou ihned po podání perorálního roztoku.

Návod na přípravu je uveden v návodu k použití na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Léčba přípravkem Jakavi může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby přípravkem Jakavi musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů.

Trombocytopenie je obecně reverzibilní a je obvykle zvládnuta snížením dávky nebo přechodným vysazením přípravku Jakavi (viz body 4.2 a 4.8). Nicméně v případě klinické potřeby může být nezbytné podání transfuze trombocytů.

Vznik anemie u léčených pacientů si může vyžádat podání krevní transfuze. U těchto pacientů může být také nutné zvážit úpravu dávky nebo přerušení léčby.

Pacienti s hladinou hemoglobinu nižší než 10,0 g/dl při započetí léčby mají vyšší riziko výskytu hladin hemoglobinu pod 8,0 g/dl během léčby v porovnání s pacienty s vyšší počáteční hladinou hemoglobinu (79,3 % oproti 30,1 %). U pacientů s počáteční hladinou hemoglobinu pod 10,0 g/dl je doporučeno častější sledování hematologických parametrů a klinických známek a symptomů nežádoucích účinků spojených s přípravkem Jakavi.

Neutropenie (absolutní počet neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$) byla obecně reverzibilní a bylo možné ji zvládnout přechodným vysazením přípravku Jakavi (viz body 4.2 a 4.8).

Kompletní krevní obraz má být sledován dle klinické indikace a dávka upravována dle doporučení (viz body 4.2 a 4.8).

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Jakavi se vyskytly závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažných infekcí. Lékaři mají pečlivě sledovat pacienty léčené přípravkem Jakavi, aby rozpoznali známky a příznaky infekce a zahájili včas adekvátní léčbu. Léčba přípravkem Jakavi nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta.

U pacientů léčených přípravkem Jakavi byla hlášena tuberkulóza. Před zahájením léčby má být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. To může zahrnovat anamnézu, možnost předchozího kontaktu s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření, jako je rentgenové vyšetření plic, tuberkulinový test a/nebo test uvolnění interferonu gama. Lékaři si mají být vědomi rizika falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu, a to zejména u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu.

Zvýšení virové nálože viru hepatitidy B (HBV-DNA titru), spolu s asociovaným zvýšením hladin alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy, nebo bez jejich zvýšení, bylo hlášeno u pacientů s chronickými infekcemi HBV, kteří užívali přípravek Jakavi. Před zahájením léčby přípravkem Jakavi se doporučuje provést screening na HBV. Pacienti s chronickou infekcí HBV mají být léčeni a sledováni podle klinických doporučení.

Herpes zoster

Lékaři mají poučit pacienty o časných známkách a příznacích infekce herpes zoster a doporučit jim co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Při léčbě pacientů přípravkem Jakavi byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři se mají zaměřit zejména na příznaky nasvědčující PML, které nemusí zaznamenat sám pacient (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické příznaky nebo známky). U pacientů musí být sledovány jakékoli z těchto nových nebo zhoršujících se příznaků nebo známek a pokud se tyto příznaky/znamky objeví, má být zváženo odeslání k neurologovi a provedení příslušných diagnostických testů na PML. Pokud je podezření na PML, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena.

Změny hladin/zvýšení hladin lipidů

Při léčbě přípravkem Jakavi byly pozorovány zvýšené hladiny lipidů v séru a to včetně celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Je doporučeno pravidelné sledování a případná léčba dyslipidémie dle klinických doporučení.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt MACE, definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda, ve srovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

MACE byly hlášeny u pacientů užívajících přípravek Jakavi. Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Jakavi mají být zváženy všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména pak u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo majících další kardiovaskulární rizikové faktory.

Trombóza

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu v závislosti na dávce pozorována vyšší četnost žilních tromboembolických příhod (VTE) včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících přípravek Jakavi byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). U pacientů s MF a PV léčených v klinických studiích přípravkem Jakavi byly četnosti tromboembolických příhod u pacientů léčených přípravkem Jakavi a kontrolní skupiny podobné.

Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Jakavi je třeba zvážit všechny přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)“).

Pacienti s příznaky trombózy mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni.

Druhé primární malignity

Ve velké randomizované aktivně kontrolované klinické studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomových kožních karcinomů (NMSC), ve srovnání s inhibitory TNF.

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně přípravku Jakavi, byly hlášeny lymfomy a další malignity.

U pacientů léčených ruxolitinibem byly hlášeny nemelanomové kožní karcinomy (NMSC), včetně bazocelulárního karcinomu, spinocelulárního karcinomu a karcinomu z Merkelových buněk. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s GvHD s těžkou poruchou funkce ledvin má být počáteční dávka přípravku Jakavi snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka přípravku Jakavi snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

Pacientům, u nichž byla v průběhu léčby ruxolitinibem zjištěna porucha funkce jater, má být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů alespoň jednou za jeden až dva týdny v prvních 6 týdnech po zahájení léčby a dále dle klinické potřeby poté, co jsou jaterní funkce a krevní obraz stabilizovány.

Interakce

Pokud je přípravek Jakavi podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazol), má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi snížena o přibližně 50 % a podávána dvakrát denně (viz body 4.2 a 4.5).

V průběhu léčby silným inhibitorem CYP3A4 nebo duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 se doporučuje častěji (např. dvakrát týdně) kontrolovat hematologické parametry a pečlivě pátrat po klinických známkách a příznacích nežádoucích účinků ruxolitinibu.

Souběžné podávání cytoredukční léčby s přípravkem Jakavi bylo spojeno se zvládnutelnými cytopeniemi (viz bod 4.2 úprava dávky během cytopenie).

Pomocné látky se známým účinkem

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 150 mg propylenglykolu v jednom ml perorálního roztoku.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.

Parabeny

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Ruxolitinib je eliminován metabolismem katalyzovaným CYP3A4 a CYP2C9. Léčivé přípravky inhibující tyto enzymy proto mohou zvýšit expozici ruxolitinibu.

Interakce vyžadující snížení dávky ruxolitinibu

Inhibitory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze bocepreviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, mibefradilu, nefazodonu, nelfinaviru, posakonazolu, sachinaviru, telapreviru, telithromycinu, vorikonazolu)

Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) současně se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení C_{max} ruxolitinibu o 33 % a AUC ruxolitinibu o 91 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu. Poločas ruxolitinibu byl při současném podání ketokonazolu prodloužen z 3,7 na 6,0 hodiny.

Pokud je ruxolitinib podáván se silnými inhibitory CYP3A4, má být jednotlivá dávka ruxolitinibu snížena přibližně o 50 % a podávána dvakrát denně.

Pacienti mají být pečlivě sledováni (např. dvakrát týdně) z důvodu možného vzniku cytopenií a dávka má být titrována na základě hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčby (viz bod 4.2).

Duální inhibitory CYP2C9 a CYP3A4

U zdravých dobrovolníků vedlo souběžné podávání ruxolitinibu (jednorázová dávka 10 mg) s flukonazolem, duálním inhibitorem CYP2C9 a CYP3A4, ke zvýšení $C_{\max}$ ruxolitinibu o 47 % a AUC ruxolitinibu o 232 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při společném užití s léky, které jsou duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Je nutné se vyhnout souběžnému podávání ruxolitinibu s flukonazolem v dávkách vyšších než 200 mg denně.

Induktory enzymů

Induktory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze avasimibu, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampinu (rifampicinu), třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*))

Pacienti mají být pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost (viz bod 4.2).

U zdravých dobrovolníků, kterým byl ruxolitinib (jednorázová dávka 50 mg) podán po silném induktoru CYP3A4 rifampicinu (denní dávka 600 mg po dobu 10 dní), byla AUC ruxolitinibu o 70 % nižší než po podání samotného ruxolitinibu. Expozice aktivním metabolitům ruxolitinibu se nezměnila. V souhrnu byla farmakodynamická aktivita ruxolitinibu podobná, což naznačuje, že indukce CYP3A4 má minimální vliv na farmakodynamiku. Nicméně to může být spojené s vysokou dávkou ruxolitinibu, která vede k farmakodynamickým účinkům blízkým $E_{\max}$. Je možné, že je nutné u jednotlivých pacientů zvýšit dávku ruxolitinibu při zahájení léčby silným induktorem enzymu.

Další interakce, u nichž je třeba zvážit ovlivnění ruxolitinibu

Slabé nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze ciprofloxacinu, erythromycinu, amprenaviru, atazanaviru, diltiazemu, cimetidinu)

Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) následně po 4denním podávání erythromycinu 500 mg dvakrát denně vedlo u zdravých dobrovolníků k zvýšení $C_{\max}$ ruxolitinibu o 8 % a AUC ruxolitinibu o 27 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu.

Při souběžném podávání ruxolitinibu se slabými a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin) není nutná úprava dávkování. Nicméně pacienti mají být po zahájení léčby středně silnými inhibitory CYP3A4 pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji cytopenie.

Účinky ruxolitinibu na další léčivé přípravky

Látky transportované P-glykoproteinem a dalšími transportéry

Ruxolitinib může inhibovat P-glykoprotein a protein BCRP (breast cancer resistance protein) ve střevě. To může vést ke zvýšení systémové expozice substrátů těchto transportérů, jako je dabigatran-etexilát, cyklosporin, rosuvastatin a případně digoxin. Je doporučeno sledování hladiny léčiva (TDM) nebo klinické sledování z důvodu možného ovlivnění takové látky.

Je možné, že potenciální inhibice P-gp a BCRP ve střevě může být minimalizována prodloužením času mezi podáním na nejdelší možnou míru.

Studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neinhiboval metabolismus perorálního substrátu CYP3A4 midazolamu. Proto není očekáváno zvýšení expozice substrátů CYP3A4 při kombinaci s ruxolitinibem. Další studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neovlivňuje farmakokinetiku perorálně podávané antikoncepce obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel. Proto se nepředpokládá, že by účinnost antikoncepce v této kombinaci byla ohrožena souběžným podáváním ruxolitinibu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Jakavi těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie u zvířat prokázaly embryotoxický a fetotoxický účinek. Teratogenita nebyla u potkanů a králíků pozorována. Nicméně hraniční expozice byly při porovnání s nejvyšší klinickou dávkou nízké a výsledky mají proto pro člověka omezený význam (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Z hlediska bezpečnosti je podání přípravku Jakavi během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Jakavi používat účinnou antikoncepci. V případě otěhotnění v průběhu užívání přípravku Jakavi je nutné individuální zhodnocení rizika a přínosu léčby a pečlivý odhad potenciálního rizika pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Jakavi nesmí být podáván v období kojení (viz bod 4.3) a kojení musí být při zahájení léčby ukončeno. Není známo, zda se ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Dostupná farmakodynamická a toxikologická data prokázala vylučování ruxolitinibu a jeho metabolitů do mateřského mléka u studovaných zvířat (viz bod 5.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se ovlivnění fertility u lidí. Ve studiích u zvířat nebyl žádný vliv na fertilitu pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jakavi nemá žádný nebo jen zanedbatelný sedativní účinek. Pokud však pacient pozoruje závratě po užití přípravku Jakavi, má se vyhnout řízení a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Akutní GvHD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) byly trombocytopenie, anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH2 a pediatručtí pacienti ze studie REACH4) byly anemie, neutropenie, zvýšená alaninaminotransferáza, hypercholesterolemie a trombocytopenie.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) zahrnovaly trombocytopenii (85,2 %, resp. 55,1 %), anemii (75,0 %, resp. 70,8 %) a neutropenii (65,1 %, resp. 70,0 %). Anemie stupně 3 byla hlášena u 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 45,8 % pacientů u pediatrické souhrnné populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 31,3 %, resp. 47,7 % pacientů ve studii REACH2 a u 14,6 %, resp. 22,4 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 17,9 %, resp. 20,6 % pacientů ve studii REACH2 a u 32,0 %, resp. 22,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly cytomegalovirová infekce (CMV) (32,3 %, resp. 31,4 %), sepse (25,4 %, resp. 9,8 %), infekce močových cest (17,9 %, resp. 9,8 %), hypertenze (13,4 %, resp. 17,6 %) a nauzea (16,4 %, resp. 3,9 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH2 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH2 a REACH4) byly zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (54,9 %, resp. 63,3 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (52,3 %, resp. 50,0 %) a hypercholesterolemie (49,2 %, resp. 61,2 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně zvýšení alaninaminotransferázy 3. stupně bylo hlášeno u 17,6 % pacientů ve studii REACH2 a 27,3 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 29,4 % pacientů ve studii REACH2 a u 21,6 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Chronická GvHD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) byly anémie, hypercholesterolemie a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u souhrnné populace pediatrických pacientů (dospívající ze studie REACH3 a pediatričtí pacienti ze studie REACH5) byly neutropenie, hypercholesterolemie a zvýšená alaninaminotransferáza.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) zahrnovaly anemii (68,6 %, resp. 49,1 %), neutropenii (36,2 %, resp. 59,3 %) a trombocytopenii (34,4 %, resp. 35,2 %). Anémie 3. stupně byla hlášena u 14,8 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,0 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 9,5 %, resp. 6,7 % pacientů ve studii REACH3 a u 17,3 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné pediatrické populace. Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 5,9 %, resp. 10,7 % dospělých a dospívajících pacientů ve studii REACH3 a u 7,7 %, resp. 11,1 % pacientů u souhrnné pediatrické populace.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypertenze (15,0 %, resp. 14,5 %) a bolest hlavy (10,2 %, resp. 18,2 %).

Nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky ve studii REACH3 (dospělí a dospívající pacienti) a u souhrnné populace pediatrických pacientů (studie REACH3 a REACH5) byly hypercholesterolemie (52,3 %, resp. 54,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (52,2 %, resp. 45,5 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (43,1 %, resp. 50,9 %). Většina byla 1. a 2. stupně, nicméně laboratorní abnormality 3. stupně hlášené u souhrnné populace pediatrických pacientů zahrnovaly zvýšenou alaninaminotransferázu (14,9 %) a zvýšenou aspartátaminotransferázu (11,5 %).

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 18,1 % pacientů ve studii REACH3 a u 14,5 % pacientů v souhrnné pediatrické populaci.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s akutní GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH2 a ve studii fáze 2 REACH4. Studie REACH2 zahrnovala údaje od 201 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě přípravkem Jakavi ($n=152$) a pacientů, kteří dostávali přípravek Jakavi po přechodu z nejlepší dostupné léčby (*best available therapy*, BAT) ($n=49$). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 8,9 týdne (rozmezí 0,3 až 66,1 týdne). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 let (6 pacientů ve studii REACH2 a 45 pacientů v REACH4) byl medián expozice 16,7 týdnů (rozmezí 1,1 až 48,9 týdnů).

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s chronickou GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH3 a ve studii fáze 2 studie REACH5. Studie REACH3 zahrnovala údaje od 226 pacientů ve věku ≥ 12 let původně randomizovaných k léčbě přípravkem Jakavi ($n=165$) a pacientů, kteří dostávali přípravek Jakavi po přechodu z BAT ($n=61$). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 41,4 týdne (rozmezí 0,7 až 127,3 týdne). V souhrnné populaci pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 let (10 pacientů ve studii REACH3 a 45 pacientů ve studii REACH5) byl medián expozice 57,1 týdne (rozmezí 2,1 až 155,4 týdne).

V klinickém studijním programu byla závažnost nežádoucích účinků hodnocena podle klasifikace CTCAE, definující stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký a stupeň 4 = život ohrožující nebo způsobující invaliditu, stupeň 5=smrt.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u akutní a chronické GvHD (tabulka 5) jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Frekvence přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je klasifikována podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 5 Kategorie frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s GvHD

	Akutní GvHD (REACH2)	Akutní GvHD (Pediatrická skupina)	Chronická GvHD (REACH3)	Chronická GvHD (Pediatrická skupina)
Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence	Kategorie frekvence
Infekce a infestace				
CMV infekce	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
CTCAE ³ stupně ≥ 3	Velmi časté	Časté	Časté	N/A ⁵
Sepse	Velmi časté	Časté	- ⁶	- ⁶
CTCAE stupně ≥ 3 ⁴	Velmi časté	Časté	- ⁶	- ⁶
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥ 3	Časté	Časté	Časté	Časté
BK virová infekce	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥ 3	- ⁶	- ⁶	Méně časté	N/A ⁵
Poruchy krve a lymfatického systému				
Trombocytopenie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Anémie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Pancytopenie ^{1,2}	Velmi časté	Velmi časté	- ⁶	- ⁶
Poruchy metabolismu a výživy				
Hypercholesterolemie ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	N/A ⁵	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	Časté	N/A ⁵	Méně časté	Časté
Nárůst tělesné hmotnosti	- ⁶	- ⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥ 3	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	Časté
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy	Časté	Časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně ≥ 3	Méně časté	N/A ⁵	Časté	Časté

Cévní poruchy				
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně ≥3	Časté	Velmi časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy				
Zvýšená hladina lipázy ¹	⁶	⁶	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	⁶	⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	⁶	⁶	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina amylázy ¹	⁶	⁶	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	⁶	⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	⁶	⁶	Časté	N/A ⁵
Nauzea	Velmi časté	Časté	⁶	⁶
CTCAE stupně ≥3	Méně časté	N/A ⁵	⁶	⁶
Zápcha	⁶	⁶	Časté	Časté
CTCAE stupně ≥3	⁶	⁶	N/A ⁵	N/A ⁵
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	Časté		Méně časté	Časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ¹	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	Časté	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně 4	N/A ⁵	N/A ⁵	Méně časté	N/A ⁵
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně				
Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi ¹	⁶	⁶	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	⁶	⁶	Časté	N/A ⁵
CTCAE stupně 4	⁶	⁶	Časté	N/A ⁵
Poruchy ledvin a močových cest				
Zvýšení kreatininu v krvi ¹	⁶	⁶	Velmi časté	Časté
CTCAE stupně 3	⁶	⁶	Časté	N/A ⁵
CTCAE stupně 4	⁶	⁶	N/A ⁵	N/A ⁵
¹ Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou. ² Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu <100 g/l, počet trombocytů <100x 10 ⁹ /l a počet neutrofilů <1,5x 10 ⁹ /l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení. ³ CTCAE verze 4.03. ⁴ Sepse stupně ≥3 zahrnuje 20 (10 %) příhod stupně 5 v REACH2. V pediatrické skupině nebyly žádné příhody stupně 5. ⁵ Neuplatňuje se: nebyly hlášeny žádné případy ⁶ „-“: v této indikaci nezjištěný nežádoucí účinek				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anémie

V klinických studiích fáze 3 akutní (REACH2) a chronické (REACH3) GvHD byla anémie (všech stupňů) hlášena u 75,0 %, resp. 68,6 % pacientů, stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 47,7 %, resp. 14,8 % pacientů. U pediatrických pacientů s akutní a chronickou GvHD byla anémie (všech stupňů) hlášena u 70,8 %, resp. 49,1 % pacientů, anémie stupně 3 dle CTCAE byla hlášena u 45,8 %, resp. 17,0 % pacientů.

Trombocytopenie

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla trombocytopenie 3. a 4. stupně pozorována u 31,3 % resp. 47,7 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byla trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (5,9 %, resp. 10,7 %) než u akutní GvHD. Frekvence trombocytopenie 3. stupně (14,6 %) a 4. stupně (22,4 %) u pediatrických pacientů s akutní GvHD byla nižší než ve studii REACH2. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byla trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (7,7 %, resp. 11,1 %) než u pediatrických pacientů s akutní GvHD.

Neutropenie

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byla neutropenie 3. a 4. stupně pozorována u 17,9 % resp. 20,6 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byla neutropenie 3. a 4. stupně nižší (9,5 % a 6,7 %) než u akutní GvHD. U pediatrických pacientů byla frekvence neutropenie 3. a 4. stupně 32,0 %, resp. 22,0 % u akutní GvHD, a 17,3 %, resp. 11,1 % u chronické GvHD.

Krvácení

Ve srovnávacím období studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly krvácivé příhody hlášeny u 25,0 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a u 22,0 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: hematomy (5,9 % v rameni s ruxolitinibem vs. 6,7 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (9,2 % vs. 6,7 %) a jiné krvácivé příhody (13,2 % vs. 10,7 %). Příhody intrakraniálního krvácení byly hlášeny u 0,7 % pacientů v rameni s BAT a u žádného pacienta v rameni s ruxolitinibem. U pediatrických pacientů byla frekvence krvácivých příhod 23,5 %. Příhody hlášené u ≥ 5 % pacientů byly hemoragická cystitida a epistaxe (po 5,9 %). U pediatrických pacientů nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly krvácivé příhody hlášeny u 11,5 % pacientů v rameni s ruxolitinibem a 14,6 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: hematomy (4,2 % v rameni s ruxolitinibem vs. 2,5 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (1,2 % vs. 3,2 %) a jiné krvácivé příhody (6,7 % vs. 10,1 %). U pediatrických pacientů byla frekvence krvácivých příhod 9,1 %. Hlášenými příhodami byly epistaxe, hematochezie, hematom, krvácení po výkonu a kožní krvácení (po 1,8 %). U pacientů s chronickou GvHD nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

Infekce

Ve studii fáze 3 akutní GvHD (REACH2) během *srovnávacího období* byly hlášeny infekce močových cest u 9,9 % (stupeň ≥ 3 ; 3,3 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 10,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 28,3 % (stupeň ≥ 3 ; 9,3 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 24,0 % (stupeň ≥ 3 ; 10,0 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 12,5 % (stupeň ≥ 3 ; 11,1 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 8,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v rameni s BAT. BK virová infekce byla hlášena pouze v rameni s ruxolitinibem u 3 pacientů, jedna příhoda byla 3. stupně. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinibem byly hlášeny infekce močových cest u 17,9 % (stupeň ≥ 3 ; 6,5 %) a CMV infekce u 32,3 % (stupeň ≥ 3 ; 11,4 %) pacientů. CMV infekce s postižením orgánů byla pozorována u velmi malého počtu pacientů; CMV kolitida, CMV enteritida a CMV gastrointestinální infekce jakéhokoli stupně byly hlášeny u čtyř, dvou resp. jednoho pacienta. Příhody sepse včetně septického šoku jakéhokoli stupně byly hlášeny u 25,4 % (stupeň ≥ 3 ; 21,9 %) pacientů. Infekce močových cest a sepse byly hlášeny s nižší frekvencí u pediatrických pacientů s akutní GvHD (9,8 % každý) ve srovnání s dospělými a dospívajícími pacienty. CMV infekce byly hlášeny u 31,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3, 5,9 %).

Ve studii fáze 3 chronické GvHD (REACH3) během *srovnávacího období* byly infekce močových cest hlášeny u 8,5 % (stupeň ≥ 3 ; 1,2 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) v rameni s BAT. BK virová infekce byla hlášena u 5,5 % (stupeň ≥ 3 ; 0,6 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 1,3 % v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 9,1 % (stupeň ≥ 3 ; 1,8 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 10,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,9 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 2,4 % (stupeň ≥ 3 ; 2,4 %) pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 5,7 %) v rameni s BAT. Během *prodlouženého*

sledování pacientů léčených ruxolitinibem byly hlášeny infekce močových cest a BK virové infekce u 9,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) resp. 4,9 % (stupeň ≥ 3 ; 0,4 %) pacientů. CMV infekce a sepse byly hlášeny u 8,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) resp. 3,5 % (stupeň ≥ 3 ; 3,5 %) pacientů. U pediatrických pacientů s chronickou GvHD byly infekce močových cest hlášeny u 5,5 % (stupeň 3, 1,8 %) pacientů a infekce BK virem byla hlášena u 1,8 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů. CMV infekce se vyskytly u 7,3 % (žádný stupeň ≥ 3) pacientů.

Zvýšená hladina lipázy

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 akutní GvHD (REACH2) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 19,7 % pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 12,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (3,1 % vs. 5,1 %) a stupně 4 (0 % vs. 0,8 %) bylo podobné. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinibem byly zvýšené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 32,2 % pacientů; stupně 3 a 4 byly hlášeny u 8,7 % resp. 2,2 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny u 20,4 % pediatrických pacientů (stupeň 3 a 4: 8,5 %, resp. 4,1 %).

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 chronické GvHD (REACH3) byly nové nebo zhoršené hodnoty hladiny lipázy hlášeny u 32,1 % pacientů v rameni s ruxolitinibem ve srovnání s 23,5 % v rameni s BAT; odpovídající zvýšení stupně 3 (10,6 % vs. 6,2 %) a stupně 4 (0,6 % vs. 0 %) bylo podobné. Během *prodlouženého sledování* pacientů léčených ruxolitinibem byly zvýšené hodnoty lipázy hlášeny u 35,9 % pacientů; stupně 3 a 4 byly pozorovány u 9,5 % resp. 0,4 % pacientů. Zvýšené hodnoty hladiny lipázy byly hlášeny s nižší frekvencí (20,4 %, stupeň 3 a 4: 3,8 %, resp. 1,9 %) u pediatrických pacientů.

Pediatrickí pacienti

Z hlediska bezpečnosti bylo analyzováno celkem 106 pacientů ve věku 2 až <18 let s GvHD: 51 pacientů (45 pacientů ve studii REACH4 a 6 pacientů ve studii REACH2) ve studiích s akutní GvHD a 55 pacientů (45 pacientů ve studii REACH5 a 10 pacientů ve studii REACH3) ve studiích s chronickou GvHD. Bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů léčených ruxolitinibem byl podobný jako u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Není známo žádné antidotum pro předávkování přípravkem Jakavi. Jednorázové podání až 200 mg přípravku Jakavi bylo poměrně dobře snášeno. Opakované podání vyšších než doporučených dávek je spojeno s vyšším výskytem myelosuprese, zahrnující leukopenii, anemii a trombocytopenii. V těchto případech má být podávána vhodná podpurná léčba.

Nepředpokládá se, že by hemodialýza zvyšovala vylučování ruxolitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EJ01

Mechanismus účinku

Ruxolitinib je selektivní inhibitor Janusových kináz (JAK) JAK1 a JAK2 (hodnoty IC_{50} jsou pro enzym JAK1 3,3 nM a pro JAK2 2,8 nM). Tyto kinázy jsou zapojeny do signalizace mnoha cytokinů a růstových faktorů s významnou úlohou při hematopoéze a imunitních funkcích.

Ruxolitinib inhibuje signální dráhu JAK-STAT a buněčnou proliferaci u buněčných modelů hematologických malignit závislých na cytokinech, stejně jako u na cytokinech nezávislého modelu využívajícího Ba/F3 buňky exprimující JAK2V617F mutovaný protein s hodnotou IC_{50} v rozmezí 80 až 320 nM.

Signální dráhy JAK-STAT hrají roli v regulaci vývoje, proliferace a aktivace několika typů imunitních buněk důležitých pro patogenezi GvHD.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích intervalu QT u zdravých dobrovolníků nebylo zaznamenáno prodloužení intervalu QT/QTc po jednorázovém podání dávky ruxolitinibu vyšší než terapeutické (až 200 mg), což ukazuje na to, že ruxolitinib nemá vliv na srdeční repolarizaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dvě randomizované, otevřené, multicentrické studie fáze 3 hodnotily přípravek Jakavi u pacientů ve věku 12 let a starších s akutní GvHD (REACH2) a chronickou GvHD (REACH3) po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (alloSCT) a nedostatečné odpovědi na léčbu kortikosteroidy a/nebo jinou systémovou léčbu. Počáteční dávka přípravku Jakavi byla 10 mg dvakrát denně.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH2 bylo 309 pacientů s akutní GvHD stupně II až IV refrakterní na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání přípravku Jakavi nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti akutní GvHD v době randomizace. Refrakternost vůči kortikosteroidům byla stanovena, když pacienti měli progresi po alespoň 3 dnech, nedosáhli odpovědi po 7 dnech nebo selhalo snižování dávky kortikosteroidů.

BAT byla vybrána zkoušejícím u každého jednotlivého pacienta a zahrnovala anti-thymocytární globulin (ATG), mimotělní fotoferézu (ECP), mezenchymální stromální buňky (MSC), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), etanercept nebo infliximab.

Navíc k léčbě přípravkem Jakavi nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Ruxolitinib byl přidán k pokračujícímu užívání kortikosteroidů a/nebo inhibitorů kalcineurinu (CNI), jako je cyklosporin nebo takrolimus, a/nebo topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a CNI pro akutní GvHD, byli způsobilí k zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno v předchozím systémovém léčivém přípravku pro akutní GvHD pokračovat pouze tehdy, pokud byl použit pro profylaxi akutní GvHD (tj. zahájen před akutní diagnózou GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinib po 28. dni, pokud splnili následující kritéria:

- Nesplnili definici primárního cílového parametru odpovědi (kompletní odpověď [CR] nebo částečná odpověď [PR]) 28. den; NEBO
- Poté došlo ke ztrátě odpovědi a splnění kritérií pro progresi, smíšenou odpověď nebo žádnou odpověď, což vyžadovalo novou další systémovou imunosupresivní léčbu akutní GvHD, A
- Neměli známky/příznaky chronické GvHD.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě 56. dne u pacientů s léčebnou odpovědí.

Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly v obou léčebných ramenech vyvážené. Medián věku byl 54 let (rozmezí 12 až 73 let). Studie zahrnovala 2,9 % dospívajících, 59,2 % mužů a 68,9 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost akutní GvHD v rameni s přípravkem Jakavi, resp. s BAT, byla stupně II u 34 % resp. 34 % pacientů, stupně III u 46 % resp. 47 % pacientů, a stupně IV u 20 % resp. 19 % pacientů.

Důvody nedostatečné odpovědi pacientů na kortikosteroidy v rameni s přípravkem Jakavi a s BAT byly i) selhání při dosažení odpovědi po 7 dnech léčby kortikosteroidy (46,8 % resp. 40,6 %), ii) selhání snižování dávky kortikosteroidů (30,5 % resp. 31,6 %), nebo iii) progresi onemocnění po 3 dnech léčby (22,7 %, resp. 27,7 %).

Mezi všemi pacienty byly nejčastějšími orgány zapojenými do akutní GvHD kůže (54,0 %) a dolní gastrointestinální trakt (68,3 %). Více pacientů v rameni s přípravkem Jakavi mělo akutní GvHD zahrnující kůži (60,4 %) a játra (23,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (kůže: 47,7 % a játra: 16,1 %).

Nejčastěji používané předchozí systémové akutní terapie GvHD byly kortikosteroidy + CNI (49,4 % v rameni s přípravkem Jakavi a 49,0 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla celková míra odpovědi (ORR) v den 28, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s kompletní odpovědí (CR) nebo částečnou odpovědí (PR) bez nutnosti dalších systémových terapií pro dřívější progresi, smíšená odpověď nebo žádná odpověď na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií Harris et al. (2016).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR ve dni 28 a udrželi si CR nebo PR ve dni 56.

Studie REACH2 splnila svůj primární cílový parametr. ORR v den 28 léčby byla vyšší v rameni s přípravkem Jakavi (62,3 %) ve srovnání s ramenem s BAT (39,4 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

V rameni s přípravkem Jakavi byl také vyšší podíl kompletních respondérů (34,4 %) ve srovnání s ramenem s BAT (19,4 %).

ORR dne 28 byla 76 % pro GvHD II. stupně, 56 % pro GvHD III. stupně a 53 % pro GvHD IV. stupně v rameni s přípravkem Jakavi, a 51 % pro GvHD II. stupně, 38 % pro GvHD III. stupně a 23 % GvHD IV. stupně v rameni s BAT.

Mezi nereagujícími ve 28. dni v ramenech s přípravkem Jakavi a s BAT mělo 2,6 % resp. 8,4 % progresi onemocnění.

Celkové výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Celková míra odpovědi ve dni 28 ve studii REACH2

	Jakavi n=154		BAT n=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Celková odpověď	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-hodnota (2-stranná)	p <0,0001			
Kompletní odpověď	53 (34,4)		30 (19,4)	
Částečná odpověď	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studie splnila svůj klíčový sekundární cílový parametr na základě analýzy primárních dat. Trvalá ORR v den 56 byla 39,6 % (95% CI: 31,8; 47,8) v rameni s přípravkem Jakavi a 21,9 % (95% CI: 15,7; 29,3) v rameni s BAT. Mezi oběma léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (OR: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Podíl pacientů s CR byl 26,6 % v rameni s přípravkem Jakavi oproti 16,1 % v rameni s BAT. Celkově 49 pacientů (31,6 %) původně randomizovaných do ramene s BAT přešlo do ramene s přípravkem Jakavi.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH3 bylo 329 pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD refrakterních na kortikosteroidy randomizováno v poměru 1:1 k užívání přípravku Jakavi nebo BAT. Pacienti byli stratifikováni podle závažnosti chronické GvHD v době randomizace. Refrakternost vůči kortikosteroidům byla stanovena, když pacienti po 7 dnech nereagovali nebo došlo k progresi onemocnění, nebo pokud onemocnění přetrvávalo po dobu 4 týdnů nebo dvakrát selhalo snižování dávky kortikosteroidů.

BAT byla vybrána zkoušejícím u každého jednotlivého pacienta a zahrnovala mimotělní fotoferézu (ECP), nízkou dávku methotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibitory mTOR (everolimus nebo sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib nebo ibrutinib.

Navíc k léčbě přípravkem Jakavi nebo BAT mohli pacienti dostávat standardní podpůrnou léčbu při transplantaci alogenních kmenových buněk, včetně antiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Pokračování v užívání kortikosteroidů a CNI, jako je cyklosporin nebo takrolimus, a topické nebo inhalační kortikosteroidní léčbě bylo povoleno podle institucionálních doporučení.

Pacienti, kteří dostávali jednu předchozí systémovou léčbu jinou než kortikosteroidy a/nebo CNI pro chronickou GvHD, byli způsobilí pro zařazení do studie. Kromě kortikosteroidů a CNI bylo povoleno pokračovat v předchozím systémovém léčivém přípravku pro chronickou GvHD pouze tehdy, pokud byl používán k profylaxi chronické GvHD (tj. zahájen před diagnózou chronické GvHD) podle běžné lékařské praxe.

Pacienti na BAT mohli přejít na ruxolitinib ve dni 169 a poté kvůli progresi onemocnění, smíšené odpovědi nebo nezměněné odpovědi, kvůli toxicitě na BAT nebo kvůli vzplanutí chronické GvHD.

Účinnost u pacientů, kteří přecházejí z aktivní akutní GvHD na chronickou GvHD bez snižování dávky kortikosteroidů a jakékoli systémové léčby, není známa. Účinnost u akutní nebo chronické GvHD po infuzi lymfocytů dárce (*donor lymphocyte infusion* - DLI) a u pacientů, kteří netolerovali léčbu steroidy, není známa.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly v obou léčebných ramenech vyvážené. Medián věku byl 49 let (rozmezí 12 až 76 let). Studie zahrnovala 3,6 % dospívajících, 61,1 % mužů a 75,4 % bělochů. Většina zařazených pacientů měla maligní základní onemocnění.

Závažnost chronické GvHD refrakterní na kortikosteroidy při diagnóze byla mezi oběma léčebnými rameny vyvážená, 41 % resp. 45 % střední a 59 % resp. 55 % těžká v ramenech s Jakavi resp. s BAT.

Nedostatečná odpověď pacientů na kortikosteroidy v rameni s přípravkem Jakavi a s BAT byla charakterizována i) nedostatečnou odpovědí nebo progresí onemocnění po léčbě kortikosteroidy po dobu alespoň 7 dnů při dávce 1 mg/kg/den ekvivalentů prednisonu (37,6 %, resp. 44,5 %), ii) přetrvávání onemocnění po 4 týdnech při dávce 0,5 mg/kg/den (35,2 % resp. 25,6 %) nebo iii) závislost na kortikosteroidech (27,3 % resp. 29,9 %).

Ze všech pacientů mělo 73 % a 45 % postižení kůže a plic v rameni s přípravkem Jakavi, ve srovnání s 69 % a 41 % v rameni s BAT.

Nejčastěji používané předchozí systémové terapie chronické GvHD byly pouze kortikosteroidy (43 % v rameni s přípravkem Jakavi a 49 % v rameni s BAT) a kortikosteroidy + CNI (41 % pacientů v rameni s přípravkem Jakavi a 42 % v rameni s BAT).

Primárním cílovým parametrem byla ORR ve dni 169, definovaná jako podíl pacientů v každém rameni s CR nebo PR bez požadavku na další systémovou léčbu pro dřívější progresi, smíšenou odpověď nebo absenci odpovědi na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií National Institutes of Health (NIH).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo přežití bez selhání léčby (FFS), složený cílový parametr doby do události, který zahrnoval nejčasnější z následujících příhod: i) relaps nebo recidiva základního onemocnění nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění, ii) mortalita bez relapsu nebo iii) přidání nebo zahájení další systémové léčby chronické GvHD.

Studie REACH3 splnila svůj primární cílový parametr. V době primární analýzy (datum ukončení sběru dat: 8. května 2020) byla ORR ve 24. týdnu vyšší v rameni s přípravkem Jakavi (49,7 %) ve srovnání s ramenem s BAT (25,6 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test $p < 0,0001$, dvoustranná, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7.

Mezi pacienty, kteří nereagovali ve dni 169 v ramenech s přípravkem Jakavi a s BAT, mělo 2,4 % resp. 12,8 % progresí onemocnění.

Tabulka 7 Celková míra odpovědi ve dni 169 ve studii REACH3

	Jakavi n=165		BAT n=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Celková odpověď	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-hodnota (2-stranná)	$p < 0,0001$			
Kompletní odpověď	11 (6,7)		5 (3,0)	
Částečná odpověď	71 (43,0)		37 (22,6)	

Klíčový sekundární cílový parametr FFS prokázal statisticky významné 63 % snížení rizika u přípravku Jakavi oproti BAT (HR: 0,370; 95 % CI: 0,268; 0,510; $p < 0,0001$). Po 6 měsících byla většina příhod FFS „přidání nebo zahájení další systémové terapie pro cGvHD“ (pravděpodobnost této příhody byla 13,4 % vs. 48,5 % v rameni s přípravkem Jakavi a s BAT). Výsledky pro „relaps základního onemocnění“ a mortalitu bez relapsu (NRM) byly 2,46 % vs. 2,57 % a 9,19 % vs. 4,46 % v ramenech s Jakavi resp. s BAT. Při zaměření pouze na NRM nebyl pozorován žádný rozdíl v kumulativní incidenci mezi léčebnými rameny.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s GvHD starších 2 let je bezpečnost a účinnost přípravku Jakavi podpořena důkazy z randomizovaných studií fáze 3 REACH2 a REACH3 a z otevřených jednoramenných studií fáze 2 REACH4 a REACH5 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Jednoramenný profil nelimituje příspěvek ruxolitinibu k celkové účinnosti.

Akutní reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH4 bylo 45 pediatrických pacientů s akutní GvHD stupně II až IV léčeno přípravkem Jakavi a kortikosteroidy +/- CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky přípravku Jakavi. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (Skupina 1 ≥ 12 let až < 18 let, $n=18$], Skupina 2 ≥ 6 let až < 12 let, $n=12$], Skupina 3 ≥ 2 roky až < 6 let, $n=15$] a Skupina 4 ≥ 28 dnů až < 2 roky, $n=0$]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2 a 4 mg/m² dvakrát denně pro skupinu 3 a pacienti byli léčeni po dobu 24 týdnů nebo do přerušení. Přípravek Jakavi byl podáván buď jako 5mg tableta nebo tobolka/perorální roztok u pediatrických pacientů ve věku < 12 let.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici a bylo jim povoleno, aby kromě kortikosteroidů dostávali maximálně jednu další systémovou léčbu akutní GvHD. Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu akutní GvHD (s výjimkou maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po nástupu akutní GvHD). Kromě přípravku Jakavi byli pacienti léčeni systémovými kortikosteroidy a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a byly povoleny také topické kortikosteroidy podle institucionálních směrnic. Ve studii REACH4 dostávalo 40 pacientů (88,9 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Přípravek Jakavi měl být vysazen v případě nedostatečné odpovědi na léčbu akutní GvHD 28. den.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě 56. den.

Muži a ženy tvořili 62,2 % ($n=28$), resp. 37,8 % ($n=17$) pacientů. Celkem 27 pacientů (60,0 %) mělo jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukémii (26 pacientů, 57,8 %). Ze 45 pediatrických pacientů zařazených do studie REACH4 mělo 13 (28,9 %) akutní GvHD bez předchozí léčby a 32 (71,1 %) mělo akutní GvHD refrakterní na steroidy. Ve výchozím stavu mělo 64,4 % pacientů akutní GvHD stupně II, 26,7 % mělo stupeň III a 8,9 % mělo stupeň IV.

Celková míra odpovědi (ORR) v den 28 (primární cílový ukazatel účinnosti) ve studii REACH4 byla 84,4 % (90% CI: 72,8, 92,5) u všech pacientů, s CR u 48,9 % pacientů a PR u 35,6 % pacientů. Pokud jde o stav před léčbou, ORR v den 28 byla 90,6 % u pacientů refrakterních na steroidy (SR).

Míra trvalé ORR v den 56 (klíčový sekundární cílový parametr) měřená podílem pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR v den 28 a udrželi CR nebo PR v den 56, byla 66,7 % u všech pacientů ve studii REACH4 a 68,8 % u SR pacientů.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli

Ve studii REACH5 bylo 45 pediatrických pacientů se středně těžkou nebo těžkou chronickou GvHD léčeno přípravkem Jakavi a kortikosteroidy +/- CNI za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky léčby přípravkem Jakavi. Pacienti byli zařazeni do 4 skupin podle věku (Skupina 1 ≥ 12 let až < 18 let, $n=22$], Skupina 2 ≥ 6 let až < 12 let, $N=16$], Skupina 3 ≥ 2 roky až < 6 let, $n=7$] a Skupina 4 ≥ 28 dnů až < 2 roky, $n=0$]). Testované dávky byly 10 mg dvakrát denně pro skupinu 1, dále 5 mg dvakrát denně pro skupinu 2 a 4 mg/m² dvakrát denně pro skupinu 3 a pacienti byli léčeni po dobu 39 cyklů/156 týdnů nebo do přerušení. Přípravek Jakavi byl podáván buď jako 5mg tableta nebo perorální roztok u pediatrických pacientů ve věku < 12 let.

Do studie byli zařazeni pacienti buď s onemocněním refrakterním na steroidy, nebo s dosud neléčeným onemocněním. Pacienti byli považováni za refrakterní na steroidy podle institucionálních kritérií nebo podle rozhodnutí lékaře v případě, že institucionální kritéria nebyla k dispozici a bylo jim povoleno podstoupit další předchozí systémovou léčbu chronické GvHD kromě kortikosteroidů. Pacienti byli považováni za dosud neléčené, pokud nedostali žádnou předchozí systémovou léčbu chronické GvHD (kromě maximálně 72 hodin předchozí systémové kortikosteroidní terapie methylprednisolonem nebo ekvivalentem po propuknutí chronické GvHD). Kromě přípravku Jakavi bylo pacientům také povoleno pokračovat v užívání systémových kortikosteroidů a/nebo CNI (cyklosporin nebo takrolimus) a topické terapie kortikosteroidy podle institucionálních doporučení. Ve studii REACH5 dostávalo 23 pacientů (51,1 %) současně CNI. Pacienti také mohli obdržet standardní podpůrnou léčbu při alogenní transplantaci kmenových buněk, včetně protiinfekčních léčivých přípravků a transfuzní podpory. Přípravek Jakavi měl být přerušen v případě nedostatečné odpovědi na chronickou léčbu GvHD ve dni 169.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě ve dni 169.

Muži a ženy tvořili 64,4 % (n=29), resp. 35,6 % (n=16) pacientů, přičemž 30 pacientů (66,7 %) mělo před transplantací v anamnéze jako základní onemocnění malignitu, nejčastěji leukémii (27 pacientů, 60 %).

Mezi 45 pediatrickými pacienty zařazenými do studie REACH5 bylo 17 (37,8 %) dosud neléčených pacientů s chronickou GvHD a 28 (62,2 %) bylo SR pacientů s chronickou GvHD. Onemocnění bylo těžké u 62,2 % pacientů a středně těžké u 37,8 % pacientů. Celkem 31 (68,9 %) pacientů mělo postižení kůže, 18 (40 %) pacientů postižení úst a 14 pacientů (31,1 %) postižení plic.

ORR ve dni 169 (primární cílový parametr účinnosti) byla 40 % (90% CI: 27,7, 53,3) u všech pediatrických pacientů ve studii REACH5 a 39,3 % u SR pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ruxolitinib patří do třídy 1 podle BCS (Biopharmaceutical Classification System), protože má vysokou permeabilitu, dobrou rozpustnost a rychlý rozpad. Ruxolitinib byl v klinických studiích po perorálním podání rychle absorbován s maximální plazmatickou koncentrací (C_{max}) dosaženou přibližně 1 hodinu po podání. Absorpce ruxolitinibu po perorálním podání (stanoven ruxolitinib a jeho metabolity tvořené při prvním průchodu játry) je podle farmakokinetických studií u člověka 95 % a více. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC ruxolitinibu se zvyšují úměrně s podanou jednorázovou dávkou v rozmezí 5 až 200 mg. Užití ruxolitinibu po jídle s vysokým obsahem tuků nevedlo ke klinicky významné změně farmakokinetiky. Průměrná hodnota C_{max} při požití jídla s vysokým obsahem tuků mírně klesla (o 24 %) a průměrná hodnota AUC se téměř nezměnila (nárůst o 4 %).

Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 67,5 litri u dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD a 60,9 litru u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 30 litrů u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s tělesným povrchem (BSA) pod 1 m². Vazba na plazmatické bílkoviny je *in vitro* při koncentracích ruxolitinibu odpovídajících klinickému využití přibližně 97 % a ruxolitinib se váže zejména na albumin. Celotělová autoradiografická studie u potkanů ukázala, že ruxolitinib neprochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Ruxolitinib je metabolizován především CYP3A4 (>50 %) s dodatečným přispěním CYP2C9. Mateřská látka má v lidské plazmě převládající podíl a představuje 60 % látek v oběhu souvisejících s podáním přípravku. V plazmě jsou přítomné dva hlavní a zároveň aktivní metabolity, které

představují 25 % a 11 % z mateřské AUC. Tyto metabolity mají polovinu až pětinu mateřské farmakologické aktivity na enzymy JAK. Celkově všechny aktivní metabolity přispívají 18 % k celkové farmakodynamické aktivitě ruxolitinibu. V klinicky významných plazmatických koncentracích ruxolitinib podle *in vitro* studií neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 a není silným induktorem CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě *in vitro* dat může ruxolitinib inhibovat P-gp a BCRP.

Eliminace

Ruxolitinib je eliminován z organismu převážně metabolickou cestou. Průměrný poločas eliminace ruxolitinibu je přibližně 3 hodiny. Po jednorázovém perorálním podání [¹⁴C]-značeného ruxolitinibu zdravým dospělým dobrovolníkům bylo farmakum z převážné většiny metabolizováno a 74 % podané radioaktivity bylo vyloučeno močí a 22 % stolicí. Nezmeněná mateřská látka představovala méně než 1 % celkové vyloučené radioaktivity.

Linearita/nelinearita

Ve studiích s podáním jednorázové i opakované dávky bylo prokázáno, že systémová expozice je závislá na dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv věku, pohlaví a rasy

Na základě studií u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány relevantní rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví a rase.

Nebyl zřejmý žádný vztah mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou a to na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s GvHD.

Pediatrická populace

Stejně jako u dospělých pacientů s GvHD byl ruxolitinib po perorálním podání u pediatrických pacientů s GvHD rychle absorbován. Při dávkování 5 mg dvakrát denně dětem ve věku 6 až 11 let bylo dosaženo srovnatelné expozice s dávkou 10 mg dvakrát denně u dospívajících a dospělých s akutní a chronickou GvHD, což potvrzuje přístup přizpůsobení expozice implementovaný jako součást předpokladu extrapolace. U dětí ve věku od 2 do 5 let s akutní a chronickou GvHD navrhoval přístup přizpůsobení expozice dávku 8 mg/m² dvakrát denně.

Ruxolitinib nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD ve věku do 2 let, proto bylo k předpovědi expozice u těchto pacientů použito modelování, které zohledňuje aspekty související s věkem u mladších pacientů, na základě údajů od dospělých pacientů.

Na základě souhrnné populační farmakokinetické analýzy u pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD se clearance ruxolitinibu snižovala s klesajícím BSA. Clearance byla 10,4 l/h u dospívajících a dospělých pacientů s akutní GvHD a 7,8 l/h u dospívajících a dospělých pacientů s chronickou GvHD, se 49 % interindividuální variabilitou. U pediatrických pacientů s akutní nebo chronickou GvHD a s BSA pod 1 m² byla clearance mezi 6,5 a 7 l/h. Po korekci na účinek BSA neměly další demografické faktory, jako je věk, tělesná hmotnost a index tělesné hmotnosti, klinicky významný vliv na expozici ruxolitinibu.

Porucha funkce ledvin

Funkce ledvin byla stanovena pomocí MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a kreatininu v moči. Expozice ruxolitinibu byla po jednorázovém podání dávky 25 mg ruxolitinibu podobná u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin a u pacientů s normální renální funkcí, avšak hodnoty plazmatické AUC metabolitů ruxolitinibu měly tendenci se zvyšovat se zhoršujícím se postižením ledvin a byly nejvyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Není známo, zda má zvýšená expozice metabolitům vliv na bezpečnost. Úprava dávky je doporučena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Průměrná hodnota AUC ruxolitinibu byla po jednorázovém podání dávky 25 mg ruxolitinibu pacientům s různým stupněm poruchy funkce jater zvýšená o 87 %, 28 % a 65 % u pacientů s lehkou, středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Mezi hodnotou AUC a stupněm poruchy funkce jater na základě skóre dle Childa a Puga nebyl prokázán žádný jasný vztah. Terminální poločas eliminace byl u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen ve srovnání se zdravými dobrovolníky (4,1 až 5,0 h oproti 2,8 h). U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater je doporučeno přibližně 50% snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s GvHD s poruchou funkce jater nesouvisející s GvHD má být počáteční dávka ruxolitinibu snížena o 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ruxolitinibem byly provedeny konvenční farmakologické studie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, reprodukční toxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu. V testech toxicity po opakovaném podání byly cílovými orgány spojenými s farmakologickým působením ruxolitinibu kostní dřev, periferní krev a lymfatické tkáně. U psů byly zjištěny infekce, obecně asociované s imunosupresí. Při telemetrických studiích u psů byl pozorován nežádoucí pokles krevního tlaku a vzestup srdeční frekvence a v respiračních studiích u potkanů byl pozorován nežádoucí pokles minutového objemu. Hraniční dávka (podle C_{max} volné látky), při které nebyly pozorovány nežádoucí účinky, byla u psů a potkanů 15,7násobně respektive 10,4násobně vyšší než je maximální doporučená dávka u lidí (25 mg dvakrát denně). Nebyl pozorován žádný neurofarmakologický účinek ruxolitinibu.

Ve studiích s juvenilními potkany byl při podávání ruxolitinibu pozorován účinek na růst a hustotu kostí. Inhibice růstu kostí byla pozorována při dávkách ≥ 5 mg/kg/den při zahájení léčby 7. postnatálního dne (u člověka srovnatelné s novorozencem) a při dávkách ≥ 15 mg/kg/den při zahájení léčby ve 14. až 21. postnatálním dni (u člověka srovnatelné s dítětem ve věku 1-3 roky). Při dávkách ≥ 30 mg/kg/den a při současném zahájení léčby od 7. postnatálního dne byly pozorovány zlomeniny a předčasná úmrtí potkanů. Na základě AUC volné látky byla expozice NOAEL (prahová dávka bez nežádoucích účinků) u juvenilních potkanů léčených již od 7. postnatálního dne 0,3násobkem dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně, přičemž inhibice růstu kostí byla pozorována při expozici 1,5násobně vyšší a zlomeniny byly pozorovány při expozici 13násobně vyšší než je expozice dávky u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně. Účinky byly obvykle silnější při zahájení léčby v dřívějším postnatálním období. Kromě pozorovaného vlivu na vývoj kostí byly účinky ruxolitinibu u juvenilních potkanů podobné účinkům u dospělých potkanů. Juvenilní potkani jsou citlivější k toxicitě ruxolitinibu než dospělí potkani.

Ruxolitinib snižoval hmotnost plodu a zvyšoval postimplantační ztráty ve studiích u zvířat. U potkanů a králíků nebyl zjištěn výskyt teratogenních účinků. Nicméně hraniční expozice porovnáváné s nejvyšší klinickou dávkou byly nízké a výsledky proto mají pro člověka omezený význam. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje bylo pozorováno mírné prodloužení gestační periody, snížení počtu implantačních míst a snížení počtu porozených mláďat. U mláďat byla zaznamenána snížená průměrná porodní tělesná hmotnost a krátké období snížených průměrných přírůstků tělesné hmotnosti po narození. U potkanů v laktaci byly ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka, a to v koncentracích 13násobně vyšších než v mateřské plazmě. Ruxolitinib neměl mutagenní a klastogenní účinky. Ruxolitinib neměl karcinogenní účinky u Tg.rasH2 transgenických myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol (E 1520)
Kyselina citronová
Methylparaben (E 218)
Propylparaben (E 216)
Sukralóza (E 955)
Jahodové aroma v prášku
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření spotřebujte do 60 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Jakavi perorální roztok je dostupný v 70ml lahvičkách z jantarového skla s dětským bezpečnostním bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem. Balení obsahuje jednu lahvičku s 60 ml perorálního roztoku, dvě polypropylenové stříkačky pro perorální podání o objemu 1 ml a zasouvací adaptér na lahvičku. Stříkačky pro perorální podání jsou vybaveny zádržným kroužkem a jsou potištěny jednotlivými dílky po 0,1 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/773/017

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Tableta

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Perorální roztok

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/004	14 tablet
EU/1/12/773/005	56 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/006

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/006

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/014	14 tablet
EU/1/12/773/015	56 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/016

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/016

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/007	14 tablet
EU/1/12/773/008	56 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/009

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/009

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

14 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/010	14 tablet
EU/1/12/773/011	56 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/012

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

56 tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA)

EU/1/12/773/012

168 tablet (3x56)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jakavi 5 mg/ml perorální roztok
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje propylenglykol, E 216 a E 218.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

1 lahvička o objemu 60 ml + 2 stříkačky pro perorální podání + zasouvací adaptér na lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po otevření spotřebujte do 60 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA)

EU/1/12/773/017

1 lahvička + 2 stříkačky pro perorální podání + zasouvací adaptér na lahvičku

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jakavi 5 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jakavi 5 mg/ml perorální roztok
ruxolitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ve formě ruxolitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje propylenglykol, E 216 a E 218.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

60 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:
Otevřeno:
Po otevření spotřebujte do 60 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/773/017

1 lahvička + 2 stříkačky pro perorální podání + zasouvací adaptér na lahvičku

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jakavi 5 mg tablety
Jakavi 10 mg tablety
Jakavi 15 mg tablety
Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo Vaše dítě – nicméně v příbalové informaci bude dále uvedeno pouze „Vy“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jakavi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jakavi užívat
3. Jak se přípravek Jakavi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jakavi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jakavi a k čemu se používá

Přípravek Jakavi obsahuje léčivou látku ruxolitinib.

Přípravek Jakavi je léčivý přípravek používaný k léčbě dospělých pacientů se zvětšením sleziny nebo s příznaky spojenými s myelofibrózou, vzácnou formou rakoviny krve.

Přípravek Jakavi se také používá k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytémií, kteří jsou rezistentní (nereagující) na léčbu hydroxykarbamidem nebo ji netolerují.

Přípravek Jakavi se také používá k léčbě:

- dětí ve věku 28 dnů a starších a dospělých pacientů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD).
- dětí ve věku 6 měsíců a starších a dospělých pacientů s chronickou GvHD.

Existují dvě formy GvHD: časná forma zvaná akutní GvHD, která se obvykle rozvine brzy po transplantaci a může postihnout kůži, játra a zažívací trakt, a forma zvaná chronická GvHD, která se rozvine později, obvykle v týdnech až měsících po transplantaci. Chronickou GvHD může být postižen téměř jakýkoli orgán.

Jak přípravek Jakavi účinkuje

Zvětšení sleziny je jedním z příznaků myelofibrózy. Myelofibróza je onemocnění kostní dřeně, při kterém je dřeň nahrazována vazivovou tkání. Pozměněná dřeň nemůže dále tvořit dostatečné množství krvinek a následkem je zvětšování sleziny. Bloádou účinku určitých enzymů (nazývaných Janusovy kinázy) může přípravek Jakavi zmenšovat slezinu u pacientů s myelofibrózou a zmírňovat příznaky, jako jsou horečka, noční pocení, bolest kostí a úbytek tělesné hmotnosti u pacientů s myelofibrózou. Přípravek Jakavi může pomoci se snížením rizika závažných krevních nebo cévních komplikací.

Pravá polycytémie je onemocnění kostní dřeně, při kterém se ve dřeni tvoří příliš vysoké množství červených krvinek. Následkem zvýšeného počtu červených krvinek stoupá hustota krve. Přípravek

Jakavi může zmírnit příznaky, zmenšit velikost sleziny a množství červených krvinek tvořených u pacientů s pravou polycytémií selektivním zablokováním enzymů, které se nazývají Janusovy kinázy (JAK1 a JAK2), což potenciálně snižuje riziko závažných krevních nebo cévních komplikací.

Reakce štěpu proti hostiteli je komplikace, ke které dochází po transplantaci, když specifické buňky (T-buňky) ve štěpu dárce (např. kostní dřev) nerozpoznají buňky/orgány příjemce a napadnou je. Selektivním blokováním enzymů nazývaných Janusovy kinázy (JAK1 a JAK2) přípravek Jakavi snižuje známky a příznaky akutní a chronické formy reakce štěpu proti hostiteli, což vede ke zlepšení onemocnění a přežití transplantovaných buněk.

Pokud máte jakékoli dotazy k tomu, jak přípravek Jakavi funguje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jakavi užívat

Pečlivě dodržujte všechny pokyny lékaře. Mohou se lišit od obecných pokynů uvedených v této příbalové informaci.

Neužívejte přípravek Jakavi

- jestliže jste alergický(á) na ruxolitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod 2 „Těhotenství, kojení a antikoncepce“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jakavi se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte jakoukoli infekci. Je nezbytné vyléčit infekci před zahájením léčby přípravkem Jakavi.
- jste někdy prodělal(a) tuberkulózu, nebo pokud jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo tuberkulózu má nebo ji prodělal. Váš lékař může provést testy, aby zjistil, zda nemáte tuberkulózu nebo jakoukoli jinou infekci.
- jste někdy prodělal(a) hepatitidu B (typ zánětu jater).
- máte onemocnění ledvin nebo máte, nebo jste měl(a) onemocnění jater, protože Vám lékař možná bude muset předepsat jinou dávku přípravku Jakavi.
- jste někdy měl(a) rakovinu, a to zejména rakovinu kůže.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem.
- je Vám 65 let nebo více. Pacienti ve věku 65 let a starší mohou mít zvýšené riziko srdečních problémů, včetně srdečního infarktu, a některých typů rakoviny.
- jste kuřák nebo jste kouřil(a) v minulosti.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka během léčby přípravkem Jakavi, pokud:

- se u Vás objeví horečka, zimnice nebo jiné příznaky infekcí.
- se u Vás objeví chronický kašel s hlenem obsahujícím krev, horečka, noční pocení a úbytek tělesné hmotnosti (může jít o příznaky tuberkulózy).
- se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků, nebo pokud někdo z Vašeho blízkého okolí zaznamená, že máte kterýkoli z těchto příznaků: zmatenost nebo ztížená schopnost myšlení, ztráta rovnováhy nebo potíže při chůzi, nemotornost, obtíže při mluvení, omezená síla nebo slabost na jedné straně těla, rozmazané vidění a/nebo ztráta zraku. Může jít o příznaky závažné infekce mozku a lékař může navrhnout další vyšetření a sledování.
- se u Vás vyvine bolestivá kožní vyrážka s puchýři (jde o příznaky pásového oparu).
- máte jakékoli kožní změny. Protože byly hlášeny určité typy rakoviny kůže (nejde o melanomy), může tento stav vyžadovat další sledování.
- zaznamenáte náhlou dušnost nebo potíže s dýcháním, bolest na hrudi nebo bolest v horní části zad, otok dolní nebo horní končetiny, bolest nebo citlivost dolních končetin nebo zarudnutí nebo změnu barvy dolní nebo horní končetiny, mohou to být příznaky krevních sraženin v žilách.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen dětem a dospívajícím do 18 let, kteří mají myelofibrózu nebo pravou polycytémii, protože použití léčivého přípravku nebylo u této věkové skupiny hodnoceno. K léčbě reakce štěpu proti hostiteli může být přípravek Jakavi použit u pacientů ve věku 28 dnů a starších.

Další léčivé přípravky a přípravek Jakavi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Během léčby přípravkem Jakavi nikdy nezačínáte užívat nový lék bez konzultace s lékařem, který Vám předepsal přípravek Jakavi. To se týká léků vydávaných na lékařský předpis, léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných nebo alternativních léků.

Je zejména důležité, abyste uvedl(a) léky, které obsahují následující léčivé látky, pro možnou potřebu úpravy dávky přípravku Jakavi lékařem:

- Některé léky určené k léčbě infekcí:
 - léky určené k léčbě plísnových onemocnění (jako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol a vorikonazol)
 - antibiotika určená k léčbě bakteriálních infekcí (jako je klarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin nebo erythromycin)
 - léky určené k léčbě virových infekcí, včetně infekce HIV/AIDS (jako je amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir)
 - léky určené k léčbě hepatitidy C (typ zánětu jater) (boceprevir, telaprevir).
- Lék určený k léčbě deprese (nefazodon).
- Léky určené k léčbě vysokého krevního tlaku (hypertenze) a svíravé bolesti za hrudní kostí (chronická angina pectoris) (mibefradil nebo diltiazem).
- Lék určený k léčbě pálení žáhy (cimetidin).
- Lék užívaný k léčbě srdečních onemocnění (avasimib).
- Léky užívané k zastavení záchvatů nebo křečí (fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital a další antiepileptika).
- Léky užívané k léčbě tuberkulózy (TBC) (rifabutin nebo rifampicin).
- Rostlinný přípravek určený k léčbě deprese (Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)).

Pokud si nejste jistý/á, zda se Vás výše uvedené týká, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Neužívejte přípravek Jakavi během těhotenství (viz bod 2 „Neužívejte přípravek Jakavi“).

Kojení

- Během užívání přípravku Jakavi nekojte (viz bod 2 „Neužívejte přípravek Jakavi“). Poradte se se svým lékařem.

Antikoncepce

- Užívání přípravku Jakavi se nedoporučuje ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Poradte se se svým lékařem o tom, jak zabránit otěhotnění během léčby přípravkem Jakavi.
- Poradte se se svým lékařem, pokud během užívání přípravku Jakavi otěhotníte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás při užívání přípravku objeví závratě, neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Jakavi obsahuje laktózu a sodík

Přípravek Jakavi obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Jakavi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby přípravkem Jakavi a během léčby Vám lékař provede krevní testy, aby určil nejvhodnější dávku a zjistil, jak na léčbu reagujete a zda přípravek Jakavi nemá nežádoucí účinek. Lékař může dávku upravit nebo zastavit léčbu. Lékař bude pečlivě sledovat, zda se u Vás před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Jakavi neobjevily jakékoli známky nebo příznaky infekce.

Myelofibróza

- Dospělí: Doporučená počáteční dávka je 5 až 20 mg dvakrát denně. Maximální dávka je 25 mg dvakrát denně.

Pravá polycytémie

- Dospělí: Doporučená počáteční dávka je 10 mg dvakrát denně. Maximální dávka je 25 mg dvakrát denně.

Akutní a chronická reakce štěpu proti hostiteli

- Děti od 6 let do méně než 12 let: Doporučená počáteční dávka je 5 mg dvakrát denně.
- Dospívající ve věku 12 let a starší a dospělí: Doporučená počáteční dávka je 10 mg dvakrát denně.

Pokud máte potíže s polykáním tablety v celku a pro děti mladší 6 let je k dispozici perorální roztok.

Užívejte přípravek Jakavi každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Lékař Vám vždy sdělí přesný počet tablet přípravku Jakavi, který máte užívat.

Pokračujte s užíváním přípravku Jakavi tak dlouho, jak Vám doporučí lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jakavi, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) více přípravku Jakavi než Vám lékař předepsal, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jakavi

Pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Jakavi, užijte další dávku ve stanovenou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina z nežádoucích účinků přípravku Jakavi jsou mírné až středně závažné a obecně vymizí po několika dnech až několika týdnech léčby.

Myelofibróza a pravá polycytémie

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Vyhleďte lékařskou pomoc okamžitě, před užitím další plánované dávky, pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):

- jakékoli známky krvácení do žaludku nebo střeva, jako je černá nebo krvavá stolice, nebo zvracení krve
- neočekávaná tvorba podlitin a/nebo krvácení, neobvyklá únava, námahová nebo klidová dušnost, neobvykle bledá pokožka nebo časté infekce - možné příznaky poruchy krve
- bolestivá kožní vyrážka s puchýři - možné příznaky pásového oparu (*herpes zoster*)
- horečka, zimnice nebo jiné příznaky infekcí
- nízký počet červených krvinek (*anemie*), nízký počet bílých krvinek (*neutropenie*) nebo nízký počet krevních destiček (*trombocytopenie*)

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):

- jakékoli známky krvácení do mozku, jako jsou náhlé změny vědomí, přetrvávající bolest hlavy, necitlivost, pocit brnění, slabost nebo ochrnutí

Jiné nežádoucí účinky

Jiné nežádoucí účinky zahrnují níže uvedené. Pokud se u Vás objeví tyto nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři či lékárníkovi.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):

- vysoká hladina cholesterolu nebo tuku v krvi (*hypertriacylglycerolemie*)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí
- závrať
- bolest hlavy
- infekce močových cest
- přírůstek tělesné hmotnosti
- horečka, kašel, obtížné nebo bolestivé dýchání, sípání, bolest na hrudi při dýchání - příznaky možného zánětu plic
- vysoký krevní tlak (*hypertenze*), který může být také příčinou závratí a bolestí hlavy
- zácpa
- zvýšená hladina lipázy v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):

- snížený počet všech tří typů krvinek: červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (*pancytopenie*)
- časté nadýmání (*flatulence*)

Méně časté (mohou postihnout až 1 člověka ze 100):

- tuberkulóza
- recidiva (opětovné objevení) infekce hepatitidy B (která může způsobit zežloutnutí kůže a očí, tmavě hnědou moč, bolest na pravé straně břicha, horečku a pocit na zvracení nebo zvracení)

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Vyhledejte lékařskou pomoc okamžitě, před užitím další plánované dávky, pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):

- známky infekcí s horečkou spojené s:
 - bolestí svalů, zarudnutím kůže a/nebo potížení s dýcháním (*cytomegalovirová infekce*)
 - bolestí při močení (infekce močových cest)
 - zrychleným srdečním tepem, zmateností a zrychleným dýcháním (seps, což je stav spojený s infekcí a rozsáhlým zánětem)
- časté infekce, horečka, zimnice, bolest v hrdle nebo vředy v ústech
- spontánní krvácení nebo tvorba podlitin - možné příznaky trombocytopenie, která je způsobena nízkými hladinami krevních destiček

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):

- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- abnormální výsledky krevních testů zahrnující:
 - zvýšenou hladinu lipázy a/nebo amylázy
 - zvýšenou hladinu cholesterolu
 - abnormální výsledky testů jaterních funkcí
 - zvýšenou hladinu enzymu ze svalů v krvi (zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi)
 - zvýšenou hladinu kreatininu v krvi, enzymu, který může naznačovat, že ledviny nefungují správně
 - snížený počet všech tří typů krvinek: červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (*pancytopenie*)
- pocit na zvracení (nauzea)
- slabost, únava, bledá kůže – možné příznaky anémie, která je způsobena nízkou hladinou červených krvinek

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):

- horečka, bolest svalů, bolestivé či obtížné močení, rozmazané vidění, kašel, nachlazení nebo potíže s dýcháním - možné příznaky infekce BK virem
- přírůstek tělesné hmotnosti
- zácpa

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jakavi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ nebo na blistru za „EXP“.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jakavi obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Jakavi je ruxolitinib.
- Jedna 5mg tableta přípravku Jakavi obsahuje 5 mg ruxolitinibu.
- Jedna 10mg tableta přípravku Jakavi obsahuje 10 mg ruxolitinibu.
- Jedna 15mg tableta přípravku Jakavi obsahuje 15 mg ruxolitinibu.
- Jedna 20mg tableta přípravku Jakavi obsahuje 20 mg ruxolitinibu.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz bod 2), povidon, velmi nízkoviskózní hyprolóza, monohydrát laktózy (viz bod 2).

Jak přípravek Jakavi vypadá a co obsahuje toto balení

Jakavi 5 mg tablety jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L5“ vyraženým na druhé straně.

Jakavi 10 mg tablety jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L10“ vyraženým na druhé straně.

Jakavi 15 mg tablety jsou bílé až téměř bílé oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L15“ vyraženým na druhé straně.

Jakavi 20 mg tablety jsou bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L20“ vyraženým na druhé straně.

Jakavi tablety jsou dodávány v baleních s blistry obsahujícími 14 nebo 56 tablet nebo ve vícečetných baleních obsahujících 168 (3 balení po 56) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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 52 111

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jakavi 5 mg/ml perorální roztok ruxolitinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo Vaše dítě – v příbalové informaci dále uvedeno jen jako „Vy“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jakavi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jakavi užívat
3. Jak se přípravek Jakavi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jakavi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jakavi a k čemu se používá

Přípravek Jakavi obsahuje léčivou látku ruxolitinib.

Přípravek Jakavi se používá k léčbě:

- dětí ve věku 28 dnů a starších a dospělých pacientů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD).
- dětí ve věku 6 měsíců a starších a dospělých pacientů s chronickou GvHD.

Existují dvě formy GvHD: časná forma zvaná akutní GvHD, která se obvykle rozvine brzy po transplantaci a může postihnout kůži, játra a zažívací trakt, a forma zvaná chronická GvHD, která se rozvine později, obvykle v týdnech až měsících po transplantaci. Chronickou GvHD může být postižen téměř jakýkoli orgán.

Jak přípravek Jakavi účinkuje

Reakce štěpu proti hostiteli je komplikace, ke které dochází po transplantaci, když specifické buňky (T-buňky) ve štěpu dárce (např. kostní dřeň) nerozpoznají buňky/orgány příjemce a napadnou je. Selektivním blokováním enzymů nazývaných Janusovy kinázy (JAK1 a JAK2) přípravek Jakavi snižuje známky a příznaky akutní a chronické formy reakce štěpu proti hostiteli, což vede ke zlepšení onemocnění a přežití transplantovaných buněk.

Pokud máte jakékoli dotazy k tomu, jak přípravek Jakavi funguje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jakavi užívat

Pečlivě dodržujte všechny pokyny lékaře. Mohou se lišit od obecných pokynů uvedených v této příbalové informaci.

Neužívejte přípravek Jakavi

- jestliže jste alergický(á) na ruxolitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod 2 „Těhotenství, kojení a antikoncepce“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jakavi se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem pokud:

- máte jakoukoli infekci. Je nezbytné vyléčit infekci před zahájením léčby přípravkem Jakavi.
- jste někdy prodělal(a) tuberkulózu, nebo pokud jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo tuberkulózu má nebo ji prodělal. Váš lékař může provést testy, aby zjistil, zda nemáte tuberkulózu nebo jakoukoli jinou infekci.
- jste někdy prodělal(a) hepatitidu B (typ zánětz jater).
- máte onemocnění ledvin- nebo máte, nebo jste měl(a) onemocnění jater, protože Vám lékař možná bude muset předepsat jinou dávku přípravku Jakavi.
- jste někdy měl(a) rakovinu, a to zejména rakovinu kůže.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem, je Vám 65 let nebo více. Pacienti ve věku 65 let a starší mohou mít zvýšené riziko srdečních problémů, včetně srdečního infarktu, a některých typů rakoviny.
- jste kuřák nebo jste kouřil(a) v minulosti.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka během léčby přípravkem Jakavi pokud:

- se u Vás objeví horečka, zimnice nebo jiné příznaky infekcí.
- se u Vás objeví chronický kašel s hlenem obsahujícím krev, horečka, noční pocení a úbytek tělesné hmotnosti (může jít o příznaky tuberkulózy).
- se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků, nebo pokud někdo z Vašeho blízkého okolí zaznamená, že má kterýkoli z těchto příznaků: zmatenost nebo ztížená schopnost myšlení, ztráta rovnováhy nebo potíže při chůzi, nemotornost, obtíže při mluvení, omezená síla nebo slabost na jedné straně těla, rozmazané vidění a/nebo ztráta zraku. Může jít o příznaky závažné infekce mozku a lékař může navrhnout další vyšetření a sledování.
- se u Vás vyvine bolestivá kožní vyrážka s puchýři (jde o příznaky pásového oparu).
- si všimnete kožních změn. Protože byly hlášeny určité typy rakoviny kůže (nejde o melanomy), může tento stav vyžadovat další sledování.
- zaznamenáte náhlou dušnost nebo potíže s dýcháním, bolest na hrudi nebo bolest v horní části zad, otok dolní nebo horní končetiny, bolest nebo citlivost dolních končetin nebo zarudnutí nebo změnu barvy dolní nebo horní končetiny, mohou to být příznaky krevních sraženin v žilách.

Další léčivé přípravky a přípravek Jakavi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Během užívání přípravku Jakavi neužívejte nový lék bez konzultace s lékařem, který Vám přípravek Jakavi předepsal. To se týká léků vydávaných na lékařský předpis, léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných nebo alternativních léků.

Je zejména důležité, abyste uvedl(a) léky, které obsahují následující léčivé látky, pro možnou potřebu úpravy dávky přípravku Jakavi lékařem.

- Některé léky určené k léčbě infekcí.
 - léky určené k léčbě plísňových onemocnění (jako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol a vorikonazol)
 - antibiotika určená k léčbě bakteriálních infekcí (jako je klarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin nebo erythromycin)
 - léky určené k léčbě virových infekcí, včetně infekce HIV/AIDS (jako je amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir)
 - léky určené k léčbě hepatitidy C (typ zánětu jater) (boceprevir, telaprevir).

- Lék určený k léčbě deprese (nefazodon).
 - Léky určené k léčbě vysokého krevního tlaku (hypertenze) a svíravé bolesti za hrudní kostí (chronická angina pectoris) (mibefradil nebo diltiazem).
 - Lék určený k léčbě pálení žáhy (cimetidin).
 - Lék užívaný k léčbě srdečních onemocnění (avasimib).
 - Léky užívané k zastavení záchvatů nebo křečí (fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital a další antiepileptika).
 - Léky užívané k léčbě tuberkulózy (TBC) (rifabutin nebo rifampicin).
 - Rostlinný přípravek určený k léčbě deprese (Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)).
- Pokud si nejste jistý/á, zda se Vás výše uvedené týká, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Neužívejte přípravek Jakavi během těhotenství (viz bod 2 „Neužívejte přípravek Jakavi“).

Kojení

- Během užívání přípravku Jakavi nekojte (viz bod 2 „Neužívejte přípravek Jakavi“). Poradte se se svým lékařem.

Antikoncepce

- Užívání přípravku Jakavi se nedoporučuje ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Poradte se se svým lékařem o tom, jak zabránit otěhotnění během léčby přípravkem Jakavi.
- Poradte se se svým lékařem, pokud během užívání přípravku Jakavi otěhotníte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás při užívání přípravku objeví závratě, neřídte dopravní prostředky, nejezděte na kole/koloběžce, neobsluhujte stroje ani se neúčastněte jiných činností, které vyžadují ostražitost.

Přípravek Jakavi obsahuje propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 150 mg propylenglykolu v jednom ml perorálního roztoku.

Pokud je Vaše dítě mladší než 5 let, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento léčivý přípravek, zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

Přípravek Jakavi obsahuje methylparaben a propylparaben

Tyto látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

3. Jak se přípravek Jakavi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby přípravkem Jakavi a během léčby Vám lékař provede krevní testy, aby určil nejvhodnější dávku a zjistil, jak na léčbu reagujete a zda přípravek Jakavi nemá nežádoucí účinek. Lékař může dávku upravit nebo zastavit léčbu. Lékař bude pečlivě sledovat, zda se u Vás před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Jakavi neobjevily jakékoli známky nebo příznaky infekce.

Přípravek Jakavi užívejte dvakrát denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Lékař Vás bude informovat o správném dávkování. Vždy dodržujte pokyny svého lékaře. Přípravek Jakavi lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Po užití přípravku Jakavi můžete vypít vodu, abyste zajistil(a) spolknutí celé dávky.

Pokračujte s užíváním přípravku Jakavi tak dlouho, jak Vám doporučí lékař.

Podrobné pokyny, jak používat perorální roztok přípravku Jakavi, viz „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.

Přípravek Jakavi ve formě tablet je k dispozici pro pacienty starší 6 let, kteří jsou schopni tablety polykat v celku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jakavi, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) více přípravku Jakavi než Vám lékař předepsal, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jakavi

Pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Jakavi, užijte další dávku ve stanovenou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina z nežádoucích účinků přípravku Jakavi jsou mírné až středně závažné a obecně vymizí po několika dnech až několika týdnech léčby.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Vyhledejte lékařskou pomoc okamžitě, před užitím další plánované dávky, pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):

- známky infekcí s horečkou spojené s:
 - bolestí svalů, zarudnutím kůže a/nebo potíženími s dýcháním (*cytomegalovirová infekce*)
 - bolestí při močení (infekce močových cest)
 - zrychleným srdečním tepem, zmateností a zrychleným dýcháním (sepsa, což je stav spojený s infekcí a rozsáhlým zánětem)
- časté infekce, horečka, zimnice, bolest v hrdle nebo vředy v ústech
- spontánní krvácení nebo tvorba podlitin - možné příznaky trombocytopenie, která je způsobena nízkými hladinami krevních destiček

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):

- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak (*hypertenze*)
- abnormální výsledky krevních testů zahrnující:
 - zvýšenou hladinu lipázy a/nebo amylázy
 - zvýšenou hladinu cholesterolu
 - abnormální výsledky testů jaterních funkcí
 - zvýšenou hladinu enzymu ze svalů v krvi (zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi)
 - zvýšenou hladinu kreatininu v krvi, enzymu, který může naznačovat, že ledviny nefungují správně
- snížený počet všech tří typů krvinek: červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (*pancytopenie*)

- pocit na zvracení (nauzea)
- slabost, únava, bledá kůže – možné příznaky anémie, která je způsobena nízkou hladinou červených krvinek

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):

- horečka, bolest svalů, bolestivé či obtížné močení, rozmazané vidění, kašel, nachlazení nebo potíže s dýcháním - možné příznaky infekce BK virem
- přírůstek tělesné hmotnosti
- zácpa

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jakavi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo lahvičce za „Použitelné do:“.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Po otevření spotřebujte do 60 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jakavi obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Jakavi je ruxolitinib.
- Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg ruxolitinibu.
- Dalšími složkami jsou: propylenglykol (E 1520) (viz bod 2), kyselina citronová, methylparaben (E 218) (viz bod 2), propylparaben (E 216) (viz bod 2), sukralóza (E 955), jahodové aroma v prášku, čištěná voda.

Jak přípravek Jakavi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Jakavi 5 mg/ml perorální roztok se dodává jako čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok, který může obsahovat malé bezbarvé částice nebo malé množství sedimentu.

Přípravek Jakavi perorální roztok je dostupný v lahvičkách z jantarového skla s dětským bezpečnostním bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

Balení obsahuje jednu lahvičku s 60 ml perorálního roztoku, dvě stříkačky pro perorální podání (podání ústy) o objemu 1 ml a jeden zasouvací adaptér na lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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 52 111

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

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

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

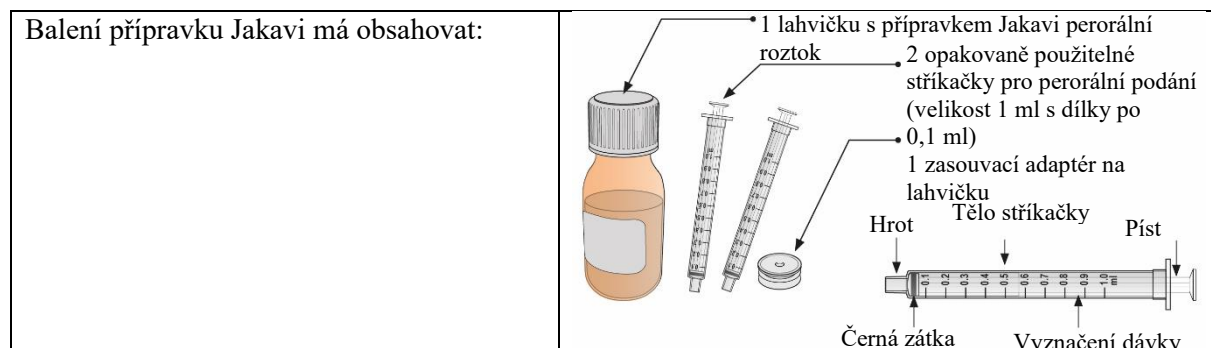
Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Návod k použití Jakavi 5 mg/ml perorální roztok

Přečtěte si prosím pozorně tento „Návod k použití“ předtím, než začnete přípravek Jakavi používat. Lékař nebo lékárník Vám ukáže, jak správně odměřit a podat dávku přípravku Jakavi. Máte-li jakékoli dotazy ohledně používání přípravku Jakavi, obraťte se na lékaře nebo lékárníka.



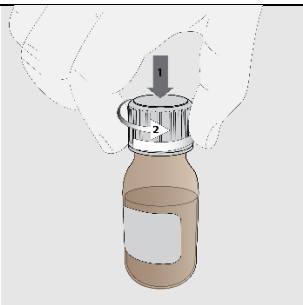
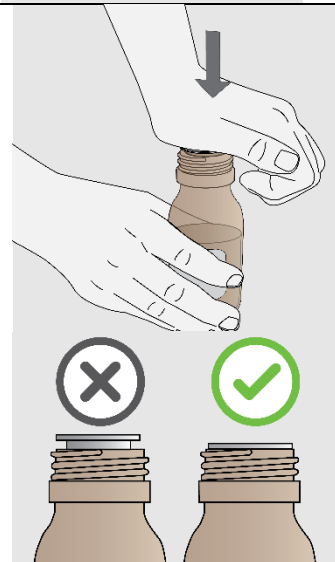
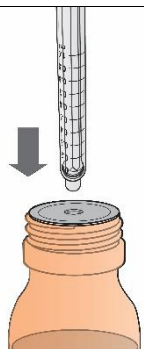
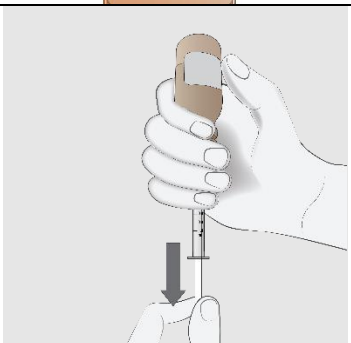
DŮLEŽITÉ INFORMACE

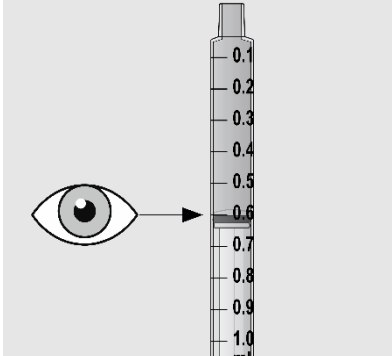
- Lékař musí určit, zda si pacient může léčivý přípravek podávat sám, nebo zda je nutná pomoc pečovatele.
- Perorální roztok přípravku Jakavi **nepoužívejte**, pokud je obal poškozen nebo uplynula doba použitelnosti.
- Stříkačku pro perorální podání (podání ústy) **nepoužívejte**, je-li poškozená nebo je-li stupnice značení dávky vybledlá.
- **Vždy** použijte novou stříkačku pro perorální podání pro každou novou lahvičku přípravku Jakavi perorální roztok.
- Pokud se Vám přípravek Jakavi perorální roztok dostane na kůži, okamžitě postižené místo dobře omyjte mýdlem a vodou.
- Pokud se Vám přípravek Jakavi perorální roztok dostane do očí, okamžitě si oči dobře vypláchněte studenou vodou.

Podání

1. Před odměřením a podáním dávky perorálního roztoku přípravku Jakavi si **vždy** umyjte a osušte ruce, abyste zabránili případné kontaminaci.
Pokud se Vám přípravek Jakavi perorální roztok dostane na kůži, okamžitě postižené místo dobře omyjte mýdlem a vodou.
Pokud se Vám přípravek Jakavi perorální roztok dostane do očí, okamžitě si oči dobře vypláchněte studenou vodou.
2. Zkontrolujte, že uzávěr lahvičky garantující neporušenost obalu není poškozen, a zkontrolujte dobu použitelnosti na štítku lahvičky.

Nepodávejte přípravek Jakavi perorální roztok, pokud je uzávěr lahvičky garantující neporušenost obalu poškozen nebo uplynula doba použitelnosti.

3. Před otevřením lahvičku protřepejte. Odstraňte dětský bezpečnostní uzávěr zatlačením na uzávěr a jeho otočením ve směru šipky (proti směru hodinových ručiček). Napište datum prvního otevření na štítek lahvičky.	
4. Položte lahvičku na rovný povrch a pevně ji držte. Druhou rukou vložte adaptér do lahvičky palcem nebo dlaní. Důležité: Vložení adaptéru může vyžadovat velkou sílu. Silně zatlačte, dokud není adaptér zcela zasunut. Adaptér má být zcela v jedné rovině s lahvičkou a neměli byste vidět žádné rýhy.	
5. Zatlačte na píst stříkačky pro perorální podání, abyste odstranili veškerý vzduch uvnitř.	
6. Vložte hrot stříkačky pro perorální podání do otvoru adaptéru na lahvičku. Zatlačte dolů, abyste se ujistili, že je stříkačka pro perorální podání bezpečně připevněna.	
7. Opatrně otočte lahvičku dnem vzhůru a zatáhněte za píst dolů, dokud se horní okraj černé zátky nezarovná s předepsanou dávkou na těle stříkačky pro perorální podání. Poznámka: Malé vzduchové bubliny jsou v pořádku.	

8. Stříkačku pro perorální podání přidržíte dál na místě a opatrně otočte lahvičku zpět do svislé polohy. Vyjměte stříkačku pro perorální podání z lahvičky jemným tahem přímo nahoru.	
9. Znovu zkontrolujte, abyste se ujistili, že horní část černé zátky je v místě předepsané dávky. Pokud ne, znovu opakujte kroky pro odměření dávky.	
10. Ujistěte se, že dítě sedí vzpřímeně nebo stojí. Umístěte konec stříkačky pro perorální podání do úst tak, aby se hrot dotýkal vnitřní strany jedné z tváří. Pomalou zatláčte píst až na doraz, abyste podali předepsanou dávku perorálního roztoku přípravku Jakavi. VAROVÁNÍ: Podání do hrdla nebo příliš rychlé zatlačení pístu může způsobit dušení.	
11. Zkontrolujte, zda ve stříkačce pro perorální podání nezůstal žádný perorální roztok přípravku Jakavi. Pokud ve stříkačce pro perorální podání zbyl nějaký perorální roztok přípravku Jakavi, podejte jej. Dítěti lze po podání dát napít vody, aby bylo zajištěno spolknutí celé dávky perorálního roztoku přípravku Jakavi. Poznámka: Pokud předepsaná dávka vyžaduje použití stříkačky pro perorální podání dvakrát, opakujte kroky pro podání přípravku, dokud nebude podána předepsaná dávka.	
12. Neodstraňujte adaptér na lahvičku. Nasaďte dětský bezpečnostní uzávěr zpět na lahvičku a zavřete ji otočením uzávěru ve směru hodinových ručiček. Ujistěte se, že uzávěr je bezpečně připevněn k lahvičce.	

Čištění stříkačky pro perorální podání	
Poznámka: Uchovávejte stříkačku pro perorální podání odděleně od ostatních kuchyňských potřeb, abyste ji udrželi v čistotě.	
1.	Naplňte sklenici teplou vodou.
2.	Vložte stříkačku pro perorální podání do sklenice s teplou vodou. Vytáhněte a poté zatlačte na píst, aby se 4 až 5krát vtáhla voda do stříkačky pro perorální podání a následně ven.
3.	Vyjměte píst z těla stříkačky pro perorální podání. Opláchněte sklenici, píst a tělo stříkačky pro perorální podání pod teplou vodou z vodovodu.
4.	Před dalším použitím nechte píst a stříkačku pro perorální podání na suchém povrchu a nechte volně uschnout. Stříkačku pro perorální podání vždy uchovávejte mimo dosah dětí.

Podání pomocí výživové sondy	
• Před podáním perorálního roztoku přípravku Jakavi pomocí výživové sondy si vždy promluvte s lékařem. Lékař Vám ukáže, jak podávat perorální roztok přípravku Jakavi pomocí výživové sondy. • Přípravek Jakavi perorální roztok lze podávat pomocí nasogastrické (NG) nebo žaludeční (G) výživové sondy o velikosti French 4 (nebo větší) a nepřesahující 125 cm na délku. • Možná budete potřebovat adaptér ENFIT (není součástí balení) k připojení 1ml stříkačky pro perorální podání k výživové sondě. • Bezprostředně před a po podání perorálního roztoku přípravku Jakavi propláchněte výživovou sondu podle pokynů výrobce.	