

**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 ruxolitinibum 5 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 71,45 mg monohydrátu laktózy.

### Jakavi 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 10 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 142,90 mg monohydrátu laktózy.

### Jakavi 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 15 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 214,35 mg monohydrátu laktózy.

### Jakavi 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 20 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

### Pomocné látky 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 polycytémií, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k hydroxyurei.

#### Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Přípravek Jakavi je indikován k léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s akutní reakcí štěpu proti hostiteli nebo 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 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 počtu leukocytů.

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů má být vyšetřen každé 2-4 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 pacientů s myelofibrózou (MF) je uvedena na základě množství 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 perorálně dvakrát denně
$100 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$	15 mg perorálně dvakrát denně
$75 \times 10^9/l$ až $<100 \times 10^9/l$	10 mg perorálně dvakrát denně
$50 \times 10^9/l$ až $<75 \times 10^9/l$	5 mg perorálně dvakrát denně

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

Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Přípravek Jakavi lze přidat k probíhající léčbě kortikosteroidy a/nebo inhibitory kalcineurinu (CNI).

### Úprava dávkování

Dávky jsou 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 by měla být ukončena 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 by měla být léčba také ukončena, pokud je hladina hemoglobinu pod 8 g/dl. Po návratu počtu krevních elementů nad tyto hodnoty může být podávání znovu zahájeno v dávce 5 mg dvakrát denně a postupně zvyšováno za pečlivého sledování krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů.

Pokud se počet trombocytů během léčby sníží, jak je uvedeno v tabulce 2, mělo by být zváženo snížení dávky, aby nebylo nutné léčbu zcela přerušit pro trombocytopenii.

**Tabulka 2 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				
$100 \times 10^9/l$ až $<125 \times 10^9/l$	20 mg dvakrát denně	15 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna	Žádná změna
$75 \times 10^9/l$ až $<100 \times 10^9/l$	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	10 mg dvakrát denně	Žádná změna	Žádná změna
$50 \times 10^9/l$ až $<75 \times 10^9/l$	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	5 mg dvakrát denně	Žádná změna
Méně než $50 \times 10^9/l$	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit

Při PV by se také mělo zvážit snížení dávky, pokud hladina hemoglobinu klesne pod 12 g/dl, a snížení je doporučeno, pokud hladina klesne pod 10 g/dl.

### *Reakce štěpu proti hostiteli*

Snížení dávky a dočasné přerušování léčby může být nutné u pacientů s GvHD s trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem po standardní podpůrné léčbě zahrnující růstové faktory, protinfekční terapii 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 3.

**Tabulka 3 Doporučené dávkování během léčby ruxolitinem pro pacienty s GvHD a trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem**

<b>Laboratorní hodnoty</b>	<b>Doporučené dávkování</b>
Počet krevních destiček $<20 \times 10^9/l$	Snižte dávku přípravku Jakavi o jeden stupeň. Pokud během 7 dní bude počet krevních destiček $\geq 20 \times 10^9/l$ , dávku je možné navýšit na původní dávku, v opačném případě dávku nezvyšujte.
Počet krevních destiček $<15 \times 10^9/l$	Přerušte užívání přípravku Jakavi do hodnoty krevních destiček $\geq 20 \times 10^9/l$ , pak pokračujte s užíváním dávky o jeden stupeň nižší.
Neutrofily (absolutní počet) (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 jakmile ANC $>1 \times 10^9/l$ .
Neutrofily (absolutní počet) $<0,5 \times 10^9/l$	Přerušte 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 $5,0$ x horní hranice normy (ULN): Pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší až do $\leq 3,0$ x ULN.
	$>5,0$ až $10,0$ x ULN: Přerušte užívání přípravku Jakavi až na dobu 14 dní dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0$ x ULN. Pokud celkový bilirubin $\leq 3,0$ x ULN dávkování je možné ponechat v současné dávce. Pokud není hodnota $\leq 3,0$ x ULN po 14 dnech, pokračujte s dávkou o jeden stupeň nižší.
	$>10,0$ x ULN: Přerušte užívání přípravku Jakavi dokud nebude hodnota celkového bilirubinu $\leq 3,0$ x ULN, pak pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší.
Zvýšený celkový bilirubin související s GvHD (jaterní GvHD)	$>3,0$ x ULN: Pokračujte v užívání přípravku Jakavi s dávkou o jeden stupeň nižší až do hodnoty celkového bilirubinu $\leq 3,0$ x ULN.

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

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

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 nežádoucích účinků ruxolitibu.

Zvláštní skupiny pacientů

*Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky.

U pacientů s MF a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) má být doporučená počáteční dávka, podávaná dvakrát denně, stanovená podle počtu trombocytů redukována o přibližně 50 %. Doporučená počáteční dávka pro pacienty s PV a GvHD s těžkou poruchou funkce ledvin je 5 mg dvakrát denně. Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na bezpečnost a účinnost při léčbě ruxolitinem.

Pro pacienty s terminálním selháním ledvin (ESRD, end-stage renal disease) léčené hemodialýzou neexistuje dostatek údajů 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 15-20 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 po dialýze, a to pouze v den podání hemodialýzy. Tato doporučení dávkování jsou založená na simulacích a po jakékoli úpravě dávkování u jednotlivých pacientů s ESRD by mělo 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 a podávána dvakrát denně, snížena o přibližně 50 %. 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. Pacientům, u nichž bylo v průběhu léčby ruxolitiniibem zjištěno poškození 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, dokud nejsou jaterní funkce a krevní obraz stabilizovány. Dávka ruxolitiniibu 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 ruxolitiniibu 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 ( $\geq 65$ let)*

Starší pacienti nevyžadují žádnou specifickou úpravu dávkování.

#### *Pediatriká 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).

U pediatrických pacientů (ve věku 12 let a starších) s GvHD je bezpečnost a účinnost přípravku Jakavi podpořena důkazy z randomizovaných studií fáze 3 REACH2 a REACH3. Dávka přípravku Jakavi u pediatrických pacientů s GvHD ve věku 12 let a starších je stejná jako u dospělých pacientů. Bezpečnost a účinnost přípravku Jakavi nebyla stanovena u pacientů mladších 12 let.

#### *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 ruxolitinem 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 snížení 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 počtu 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 nižším počtem trombocytů ( $<200 \times 10^9/l$ ) na začátku terapie mají větší riziko vzniku trombocytopenie během léčby.

Trombocytopenie je obvykle reverzibilní a je většinou 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 přerušeni 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 příznaků a symptomů nežádoucích účinků spojených s přípravkem Jakavi.

Neutropenie (absolutní počet neutrofilů  $<0,5 \times 10^9/l$ ) byla obvykle 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 těchto závažných infekcí. Lékaři mají pečlivě sledovat pacienty léčené přípravkem Jakavi, aby rozpoznali 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 zátěže hepatitidy B (HBV-DNA titru), spolu s asociovaným zvýšením hladin alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy, nebo bez jejich zvýšení, bylo hlášeno u pacientů s chronickými HBV infekcemi, kteří užívali přípravek Jakavi. Před zahájením léčby přípravkem Jakavi se doporučuje provést screening na HBV. Pacienti s chronickou HBV infekcí mají být léčeni a sledováni podle klinických doporučení.

## Herpes zoster

Lékaři mají poučit pacienty o časných 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 mají dbát zejména na příznaky, které zaznamená pacient, nasvědčující PML (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 zvažováno odeslání k neurologovi a přijetí příslušných diagnostických opatření pro 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 triglyceridů. Je doporučeno pravidelné sledování a případná léčba dyslipidémie dle klinických pokynů.

## 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 ruxolitinem 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 (=hydroxyureou) a předchozí NMSC nebo premaligní kožní léze. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být snížena úvodní dávka. U hemodialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin má být úvodní dávka určena dle počtu trombocytů pro pacienty s MF, zatímco doporučená úvodní 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 (viz body 4.2 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s MF a PV s poruchou funkce jater má být doporučená úvodní 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 úvodní dávka přípravku Jakavi snížena přibližně o 50 % (viz body 4.2 a 5.2).

## 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, podávaná dvakrát denně, snížena o přibližně 50 % (frekvence sledování viz body 4.2 a 4.5).

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. Závažnější 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

Přípravek Jakavi obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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 (jako jsou např. boceprevir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol)*

Podání ruxolitinibu (jednorázově v dávce 10 mg) následně po podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení  $C_{max}$  ruxolitinibu o 33 % a AUC ruxolitinibu o 91 % oproti hodnotám dosaženým po podání samotného ruxolitinibu. Poločas přípravku 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, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %.

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 % než 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 (jako jsou např. avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (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 enzymů.

## Další interakce, u nichž je zvažováno ovlivnění ruxolitinibu

*Slabé nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (jako je např. ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)*

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

*Substance 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 CYP3A4 substrátu při kombinaci s ruxolitinibem. Další studie u zdravých subjektů prokázala, že ruxolitinib neovlivňuje farmakokinetiku perorálně podávané antikoncepce obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel. Proto není očekáváno, že účinnost antikoncepce v této kombinaci bude oslabena 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 profitu léčby a pečlivý odhad potenciálního rizika pro plod (viz bod 5.3).

## Kojení

Přípravek Jakavi nesmí být podáván během kojení (viz bod 4.3) a kojení má být při zahájení léčby ukončeno. Není známo, zda se ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene 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 CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] klasifikace) 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 byla tvorba hematomů (33,3 %), jiné krvácení (včetně epistaxe, krvácení po zákroku a hematurie) (24,3 %) a závratě (21,9 %).

Nejčastějšími třemi nehematologickými laboratorními abnormalitami identifikovanými jako nežádoucí účinky bylo zvýšení ALT (40,7 %), zvýšení AST (31,5 %) a hypertriacylglycerolemie (25,2 %).

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF nebyla pozorována hypertriacylglycerolemie, CTCAE stupně 3 nebo 4, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy a ani zvýšená hladina alaninaminotransferázy CTCAE stupně 4 nebo hypercholesterolemie.

U 30,0 % pacientů bylo pozorováno přerušování 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 CTCAE stupně) zahrnovaly anemii (61,8 %), trombocytopenii (25,0 %) a neutropenii (5,3 %). Anemie a trombocytopenie CTCAE stupně 3 nebo 4 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 CTCAE stupně) 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 CTCAE stupně 4, byl pozorován pouze jeden případ zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy CTCAE stupně 4.

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

#### Akutní GvHD

Nejčastěji hlášenými celkovými nežádoucími účinky byly trombocytopenie, anémie a neutropenie.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky zahrnovaly trombocytopenii (85,2 %), anémii (75,0 %) a neutropenii (65,1 %). Anémie stupně 3 byla hlášena u 47,7 % pacientů (stupeň 4 se neuplatňuje u CTCAE v4.03). Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 31,3 % resp. 47,7 % pacientů.

Tři nejčastější nehematologické nežádoucí účinky byly cytomegalovirová infekce (CMV) (32,3 %), sepse (25,4 %) a infekce močových cest (17,9 %).

Tři nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky byly zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (54,9 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (52,3 %) a hypercholesterolemie (49,2 %). Většina byla 1. a 2. stupně.

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 29,4 % pacientů.

#### Chronická GvHD

Nejčastěji hlášenými celkovými nežádoucími účinky byly anémie, hypercholesterolemie a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy.

Hematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky zahrnovaly anémii (68,6 %), trombocytopenii (34,4 %) a neutropenii (36,2 %). Anémie 3. stupně byla hlášena u 14,8 % pacientů (stupeň 4 se neuplatňuje u CTCAE v4.03). Neutropenie 3. a 4. stupně byla hlášena u 9,5 % resp. 6,7 % pacientů.

Tři nejčastější nehematologické nežádoucí účinky byly hypertenze (15,0 %), bolest hlavy (10,2 %) a infekce močových cest (9,3 %).

Tři nejčastější nehematologické laboratorní abnormality identifikované jako nežádoucí účinky byly hypercholesterolemie (52,3 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (52,2 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (43,1 %). Většina byla 1. a 2. stupně.

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků, bez ohledu na příčinu, bylo pozorováno u 18,1 % pacientů.

## Tabulkový přehled nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích

Dlouhodobá bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s MF byla hodnocena na základě dat ze dvou klinických studií fáze 3 (COMFORT-I a COMFORT-II) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných 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 měsíců (rozmezí 0,3 až 68,1 měsíce).

Dlouhodobá bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s PV byla hodnocena na základě dat ze dvou klinických studií fáze 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) včetně údajů od pacientů iniciálně randomizovaných 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 měsíců (rozmezí 0,03 až 59,7 měsíců).

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s akutní GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH2, včetně údajů od pacientů původně randomizovaných k léčbě přípravkem Jakavi (n=152) a pacientů, kteří dostávali přípravek Jakavi po přechodu z nejlepší dostupné léčby (BAT) (n=49). Medián expozice, na kterém byly založeny kategorie frekvence nežádoucích účinků, byl 8,9 týdne (rozmezí 0,3 až 66,1 týdne).

Bezpečnost přípravku Jakavi u pacientů s chronickou GvHD byla hodnocena ve studii fáze 3 REACH3, včetně údajů od pacientů 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 klinickém studijním programu byla závažnost nežádoucích účinků hodnocena podle CTCAE klasifikace, 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 4) a u akutní a chronické GvHD (tabulka 5) jsou seřazeny podle MedDRA systémově-orgánové klasifikace. V každé systémově-orgánové třídě jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Frekvence přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je klasifikována podle následujících kategorií: 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 4 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
<b>Infekce a infestace</b>		
Infekce močových cest <sup>d</sup>	Velmi časté	Velmi časté
Herpes zoster <sup>d</sup>	Velmi časté	Velmi časté
Pneumonie	Velmi časté	Časté
Sepse	Časté	Méně časté
Tuberkulóza	Méně časté	Není známo <sup>e</sup>
Reaktivace HBV	Není známo <sup>e</sup>	Méně časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému<sup>a,d</sup></b>		
Anemie <sup>a</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> stupně 4 (<6,5 g/dl)	Velmi časté	Méně časté
CTCAE <sup>c</sup> stupně 3 (<8,0 – 6,5g/dl)	Velmi časté	Časté
Všechny CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie <sup>a</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> stupně 4 (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Časté	Méně časté
CTCAE <sup>c</sup> stupně 3 (50 000 – 25 000/mm <sup>3</sup> )	Velmi časté	Časté
Všechny CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie <sup>a</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> stupně 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	Časté	Méně časté
CTCAE <sup>c</sup> stupně 3 (<1 000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Časté	Méně časté
Všechny CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Časté
Pancytopenie <sup>a,b</sup>		
	Časté	Časté
Krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení)	Velmi časté	Velmi časté
Podlitiny	Velmi časté	Velmi časté
Gastrointestinální krvácení	Velmi časté	Časté
Intrakraniální krvácení	Časté	Méně časté
Jiné typy krvácení (zahrnují epistaxi, krvácení po zákroku a hematurii)	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Hypercholesterolemie <sup>a</sup> jakéhokoli CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Velmi časté
Hypertriacylglycerolemie <sup>a</sup> jakéhokoli CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Velmi časté
Nárůst tělesné hmotnosti	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Závrať	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté

<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Zvýšená hladina lipázy jakéhokoli CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté
Flatulence	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy <sup>a</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> stupně 3 (>5x – 20 x ULN)	Časté	Časté
Všechny CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy <sup>a</sup>		
Všechny CTCAE <sup>c</sup> stupně	Velmi časté	Velmi časté
<b>Cévní poruchy</b>		
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté
<sup>a</sup>	Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou.	
<sup>b</sup>	Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu <100 g/l, počet trombocytů <100x 10 <sup>9</sup> /l a počet neutrofilů <1,5x 10 <sup>9</sup> /l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení	
<sup>c</sup>	Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events ) klasifikace verze 3.0; stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký, stupeň 4 = život ohrožující	
<sup>d</sup>	Tyto nežádoucí účinky jsou diskutovány v textu.	
<sup>e</sup>	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, bolesti 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 5 Kategorie frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích fáze 3 s GvHD**

	<b>Akutní GvHD (REACH2)</b>	<b>Chronická GvHD (REACH3)</b>
<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Kategorie frekvence</b>	<b>Kategorie frekvence</b>
<b>Infekce a infestace</b>		
CMV infekce	Velmi časté	Časté
CTCAE <sup>3</sup> stupně $\geq 3$	Velmi časté	Časté
Sepse	Velmi časté	-
CTCAE stupně $\geq 3$	Velmi časté	-
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté
CTCAE stupně $\geq 3$	Časté	Časté
BK virová infekce	-	Časté
CTCAE stupně $\geq 3$	-	Méně časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
Trombocytopenie <sup>1</sup>	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Velmi časté
Anémie <sup>1</sup>	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie <sup>1</sup>	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Časté
CTCAE stupně 4	Velmi časté	Časté
Pancytopenie <sup>1,2</sup>	Velmi časté	-
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Hypercholesterolemie <sup>1</sup>	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	Časté	Méně časté
Nárůst tělesné hmotnosti	-	Časté
CTCAE stupně $\geq 3$	-	N/A <sup>5</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Bolest hlavy	Časté	Velmi časté
CTCAE stupně $\geq 3$	Méně časté	Časté
<b>Cévní poruchy</b>		
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně $\geq 3$	Časté	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Zvýšená hladina lipázy <sup>1</sup>	-	Velmi časté
CTCAE stupně 3	-	Časté
CTCAE stupně 4	-	Méně časté
Zvýšená hladina amylázy <sup>1</sup>	-	Velmi časté
CTCAE stupně 3	-	Časté
CTCAE stupně 4	-	Časté
Nauzea	Velmi časté	-
CTCAE stupně $\geq 3$	Méně časté	-
Zácpa	-	Časté
CTCAE stupně $\geq 3$	-	N/A <sup>5</sup>

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy <sup>1</sup>	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Velmi časté	Časté
CTCAE stupně 4	Časté	Méně časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy <sup>1</sup>	Velmi časté	Velmi časté
CTCAE stupně 3	Časté	Časté
CTCAE stupně 4	N/A <sup>5</sup>	Méně časté
<b>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</b>		
Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi <sup>1</sup>	-	Velmi časté
CTCAE stupně 3	-	Časté
CTCAE stupně 4	-	Časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		
Zvýšení kreatininu v krvi <sup>1</sup>	-	Velmi časté
CTCAE stupně 3	-	Časté
CTCAE stupně 4	-	N/A <sup>5</sup>
<sup>1</sup>	Frekvence je založena na základě nových nebo zhoršených laboratorních abnormalit ve srovnání s výchozí hodnotou.	
<sup>2</sup>	Pancytopenie je definována jako hladina hemoglobinu <100 g/l, počet trombocytů <100x 10 <sup>9</sup> /l a počet neutrofilů <1,5x 10 <sup>9</sup> /l (nebo nízký počet leukocytů stupně 2 při absenci počtu neutrofilů), současně ve stejném laboratorním hodnocení.	
<sup>3</sup>	CTCAE verze 4.03.	
<sup>4</sup>	Sepsis stupně ≥3 zahrnuje 20 (10 %) příhod stupně 5.	
<sup>5</sup>	Neuplatňuje se: nebyly hlášeny žádné případy	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Anemie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byla střední doba do vzniku první anemie stupně 2 dle CTCAE nebo závažnější 1,5 měsíce. U jednoho pacienta (0,3 %) byla kvůli anemii přerušena 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 nové rovnováhy s hodnotou hemoglobinu přibližně o 5 g/l nižší vůči vstupní hodnotě. Tento průběh byl pozorován u nemocných 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 CTCAE stupně 3 a 4 u 2,7 % pacientů, zatímco u pacientů s MF byla četnost 42,56 %.

V klinických studiích fáze 3 akutní a chronické GvHD byla anémie CTCAE stupně 3 hlášena u 47,7 % resp. 14,8 % pacientů.

#### Trombocytopenie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byla střední doba do vzniku trombocytopenie stupně 3 nebo 4 přibližně osm týdnů. Trombocytopenie byla obvykle po snížení dávky nebo přerušení léčby reverzibilní. Střední čas do obnovení počtu trombocytů nad 50x10<sup>9</sup>/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 přerušit 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 vážné (tj. CTCAE stupeň 3 a 4) trombocytopenie byla nižší u pacientů s PV (2,7 %) než u pacientů s MF (11,6 %).

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD byla trombocytopenie 3. a 4. stupně pozorována u 31,3 % resp. 47,7 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD byla trombocytopenie 3. a 4. stupně nižší (5,9 % a 10,7 %) než u akutní GvHD.

#### Neutropenie

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byla střední doba do vzniku neutropenie stupně 3 nebo 4 dvanáct týdnů. Během randomizované periody bylo zaznamenáno přerušeni 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 hlášená u 1,6 % pacientů užívajících ruxolitinib oproti 7 % pacientů v kontrolní skupině. V rameni s ruxolitinibem došlo u jednoho pacienta k rozvoji neutropenie CTCAE stupně 4. Dlouhodobé sledování pacientů užívajících ruxolitinib prokázalo neutropenii CTCAE stupně 4 u dvou pacientů.

V klinické studii fáze 3 akutní GvHD byla neutropenie 3. a 4. stupně pozorována u 17,9 % resp. 20,6 % pacientů. V klinické studii fáze 3 chronické GvHD byla neutropenie 3. a 4. stupně nižší (9,5 % a 6,7 %) než u akutní GvHD.

#### Krvácení

V pivotních klinických studiích fáze 3 u pacientů s MF byly krvácivé komplikace (zahrnující nitrolební krvácení, krvácení do zažívacího traktu, hematomy a jiné typy krvácení) zaznamenány u 32,6 % pacientů užívajících ruxolitinib a u 23,2 % pacientů užívajících kontrolní léčbu (placebo nebo nejlepší dostupnou léčbu). Výskyt příhod krvácení stupně 3 nebo 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 zákroku 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 úměrně zvyšovala v důsledku doby sledování. Nejčastěji hlášenými typy krvácení byly hematomy (33,3 %). Nitrolební 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, podlitiny 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. Podlitiny 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 zákroku); krvácení stupně 4 nebylo hlášeno. Ostatní krvácivé příhody (zahrnující případy jako je epistaxi, krvácení po zákroku, 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 úměrně zvyšovala v důsledku doby sledování. Nejčastěji hlášenými typy krvácení byly hematomy (17,4 %). Nitrolební krvácení bylo hlášeno u 0,3 % a krvácení do gastrointestinálního traktu u 3,5 % pacientů.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 akutní GvHD byly krvácivé příhody hlášeny u 25,0 % pacientů v rameni s ruxolitiniibem a u 22,0 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: modřiny (5,9 % v rameni s ruxolitiniibem 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 ruxolitiniibem.

Ve srovnávacím období studie fáze 3 chronické GvHD byly krvácivé příhody hlášeny u 11,5 % pacientů v rameni s ruxolitiniibem a 14,6 % pacientů v rameni s BAT. Podskupiny krvácivých příhod byly mezi léčebnými rameny obecně podobné: modřiny (4,2 % v rameni s ruxolitiniibem vs. 2,5 % v rameni s BAT), gastrointestinální příhody (1,2 % vs. 3,2 %) a jiné krvácivé příhody (6,7 % vs. 10,1 %). V žádném z léčebných ramen nebyly hlášeny žádné příhody intrakraniálního krvácení.

### Infekce

V pivotních studiích fáze 3 u pacientů s MF byly hlášeny infekce močového traktu 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 sepe u 3,0 % pacientů. Prodloužené sledování pacientů léčených ruxolitiniibem 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 CTCAE stupně 3, infekce močových cest CTCAE stupně 4 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 CTCAE stupně 3. Pneumonie byla hlášena u 0,5 % pacientů užívajících ruxolitiniib oproti 1,6 % pacientů v kontrolní skupině. U žádného pacienta v rameni s ruxolitiniibem nebyla hlášena sepe 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 %). Sepe byla hlášena u 0,6 % pacientů. U žádného pacienta nebyla během dlouhodobého sledování hlášena tuberkulóza.

Ve studii fáze 3 akutní GvHD během *srovnávacího období* byly hlášeny infekce močových cest u 9,9 % (stupeň  $\geq 3$ ; 3,3 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 10,7 % (stupeň  $\geq 3$ ; 6,0 %) v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 28,3 % (stupeň  $\geq 3$ ; 9,3 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 24,0 % (stupeň  $\geq 3$ ; 10,0 %) v rameni s BAT. Příhody sepse byly hlášeny u 12,5 % (stupeň  $\geq 3$ ; 11,1 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 8,7 % (stupeň  $\geq 3$ ; 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  $\geq 3$ ; 6,5 %) a CMV infekce u 32,3 % (stupeň  $\geq 3$ ; 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  $\geq 3$ ; 21,9 %) pacientů.

Ve studii fáze 3 chronické GvHD během *srovnávacího období* byly infekce močových cest hlášeny u 8,5 % (stupeň  $\geq 3$ ; 1,2 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň  $\geq 3$ ; 1,3 %) v rameni s BAT. BK virová infekce byla hlášena u 5,5 % (stupeň  $\geq 3$ ; 0,6 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 1,3 % v rameni s BAT. CMV infekce byly hlášeny u 9,1 % (stupeň  $\geq 3$ ; 1,8 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 10,8 % (stupeň  $\geq 3$ ; 1,9 %) v rameni s BAT.

Příhody sepse byly hlášeny u 2,4 % (stupeň  $\geq 3$ ; 2,4 %) pacientů v rameni s ruxolitiniibem ve srovnání s 6,3 % (stupeň  $\geq 3$ ; 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  $\geq 3$ ; 1,3 %) resp. 4,9 % (stupeň  $\geq 3$ ; 0,4 %) pacientů. CMV infekce a sepse byly hlášeny u 8,8 % (stupeň  $\geq 3$ ; 1,3 %) resp. 3,5 % (stupeň  $\geq 3$ ; 3,5 %) 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  $\geq 2$  bylo mezi léčebnými rameny podobné. Ve studii RESPONSE 2 byla frekvence srovnatelná v rameni s ruxolitiniibem i v rameni s kontrolní léčbou (10,8 % a 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 lipáz.

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

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 akutní GvHD 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.

Ve *srovnávacím období* studie fáze 3 chronické GvHD 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.

#### 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 0-2 mmHg u ruxolitiniibu v porovnání s poklesem o 2-5 mmHg v rameni s placebem. Ve studii COMFORT-II vykazovaly průměrné hodnoty u pacientů s MF léčených ruxolitiniibem 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 ruxolitiniibu v porovnání s poklesem o 2 mmHg u ramene s BAT.

#### *Pediatrickí pacienti*

Z hlediska bezpečnosti bylo analyzováno celkem 20 pacientů ve věku 12 až <18 let s GvHD: 9 pacientů (5 v rameni s ruxolitiniibem a 4 v rameni s BAT) ve studii REACH2 a 11 pacientů (4 v rameni s ruxolitiniibem a 7 v rameni s BAT) ve studii REACH3. Na základě podobné expozice pozorované u dospívajících a dospělých je bezpečnost ruxolitiniibu v doporučené dávce 10 mg dvakrát denně podobná co do frekvence a závažnosti.

#### *Starší pacienti*

Bezpečnost byla analyzována celkem u 29 pacientů ve studii REACH2 a u 25 pacientů ve studii REACH3 ve věku >65 let léčených ruxolitiniibem. 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 18-65 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 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 Janus 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.

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 80-320 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 STAT3 fosforylaci v krvi zdravých dobrovolníků i pacientů s MF a pacientů s PV. U obou skupin vedlo podávání ruxolitinibu k maximální inhibici STAT3 fosforylace 2 hodiny po podání s návratem k téměř výchozím hodnotám do 8 hodin po podání, což ukazuje na to, že nedochází k akumulaci mateřské látky ani aktivních metabolitů.

U pacientů s MF došlo při léčbě ruxolitinibem k poklesu zvýšených zánětlivých markerů 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.

V QT studiích u zdravých dobrovolníků nebylo zaznamenáno prodloužení QT/QTc intervalu 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. Úvodní 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 postesenciální trombocytemii MF).

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 MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form) formuláře (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 ruxolitinibem oproti nejlepší dostupné léčbě. Ve skupině s nejlepší dostupnou léčbou dostávalo 47 % pacientů hydroxyureu 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 nemocných, 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 6 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
Hodnota p	<0,0001		<0,0001	

Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené přípravkem Jakavi dosáhl alespoň 35% snížení objemu sleziny (Tabulka 6) oproti výchozí hodnotě, a to bez ohledu na přítomnost mutace JAK2V617F (Tabulka 7) nebo podtypu onemocnění (primární MF, postpolycytemická MF nebo MF po esenciální trombocytémii).

**Tabulka 7 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 $\geq 35\%$	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 přípravku 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 studiích 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 měsíců 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 polycytemii 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 nebo intolerantní k hydroxyurei definované podle publikovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny evropské leukemické sítě (ELN). 110 pacientů bylo randomizovaných do ramene s ruxolitinibem a 112 pacientů do ramene s nejlepší dostupnou léčbou. Zahajovací dávka přípravku Jakavi byla 10 mg dvakrát denně. Poté byly u pacientů dávky individuálně upraveny na základě tolerability a účinnosti s maximální dávkou 25 mg dvakrát denně. Nejlepší dostupná léčba byla vybraná zkoušejícím individuálně pro každého pacienta a zahrnovala hydroxyureu (59,5%), interferon/pegylovaný interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) a pozorování (15,3 %).

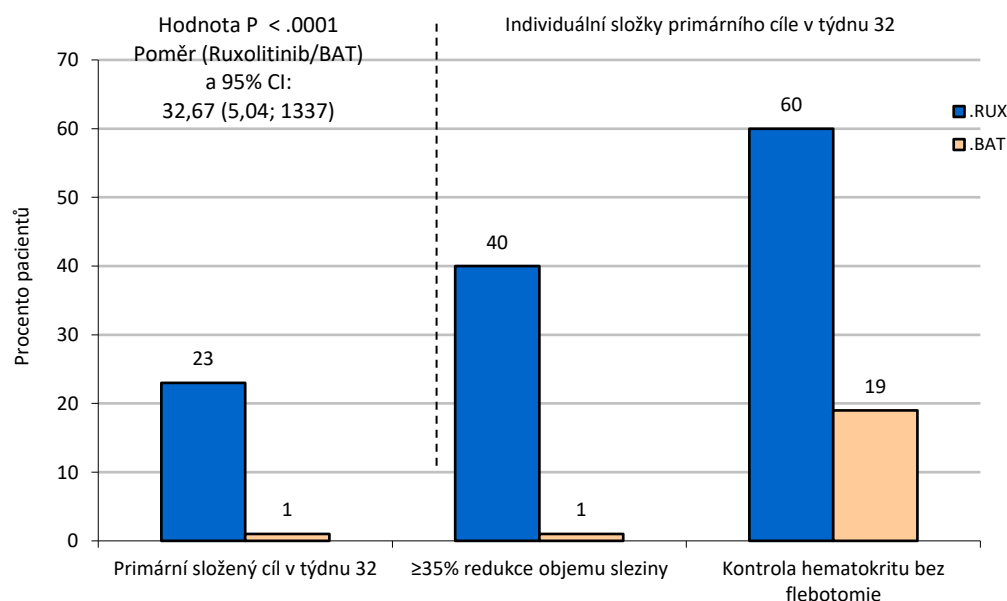
Výchozí demografické parametry a charakteristika onemocnění byly v obou ramenech léčby srovnatelné. Medián věku byl 60 let (rozmezí 33 až 90 let). Pacienti v rameni s ruxolitinibem měli medián doby od diagnózy PV 8,2 roku a dříve užívali hydroxyureu s mediánem trvání léčby přibližně 3 roky. Většina pacientů (>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 potvrzenému 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. týdnu, stejně jako podíl pacientů s dosaženou kompletní hematologickou remisí ve 32. týdnu.

Studie dosáhla svého primárního cíle, 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 dotazníku 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 prospěchu z léčby bylo stanoveno pomocí dotazníku Patient Global Impression of Change (PGIC). 66 % pacientů léčených ruxolitinibem hlásilo zlepšení již čtyři týdny po zahájení léčby oproti 9 % léčených nejlepší dostupnou léčbou. Zlepšení vnímání prospěchu z 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 trvalosti primární odpovědi od týdne 32 do týdne 80 a do týdne 256 byla 92 % a 74 % v uvedeném pořadí (viz tabulka 8).

**Tabulka 8 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 s trvalostí primární odpovědi	n/a	22/25	19/25
Pravděpodobnost trvalosti primární odpovědi	n/a	92 %	74 %
* Na základě cílových parametrů primární odpovědi: absence způsobilosti flebotomie (kontrola HCT) a snížení objemu sleziny o $\geq 35\%$ oproti výchozímu stavu. n/a: nevztahuje se			

Druhá randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3b (RESPONSE 2) byla provedena u 149 pacientů s PV, kteří byli rezistentní nebo intolerantní k hydroxyurei, ale bez hmatatelné splenomegalie. Primární cílový parametr, definován 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, definován 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 zkoumaly 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 péči 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 akutní profylaxi 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 byla stupně II u 34 % resp. 34 %, stupně III u 46 % resp. 47 % a stupně IV u 20 % resp. 19 % v rameni s přípravkem Jakavi resp. s BAT.

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) progresse 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 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 Cochrane-Mantel-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 stupně II, 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 stupně III a 23 % stupeň IV GvHD v rameni s BAT.

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

Celkové výsledky jsou uvedeny v tabulce 9.

**Tabulka 9 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 (datum ukončení sběru dat: 25. července 2019). 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 refrakterní 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 péči 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 v 1. den 7. cyklu 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 (DLI) a u pacientů, kteří netolerovali léčbu steroidy, není známa.

Snižování dávky přípravku Jakavi bylo povoleno po návštěvě 1. den 7. cyklu.

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 při diagnóze chronické GvHD refrakterní na kortikosteroidy 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 v 1. den 7. cyklu, 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 Jakavi (49,7 %) ve srovnání s ramenem s BAT (25,6 %). Mezi léčebnými rameny byl statisticky významný rozdíl (stratifikovaný Cochrane-Mantel-Haenszelův test  $p < 0,0001$ , dvoustranná, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 10.

Mezi pacienty, kteří nereagovali 1. den 7. cyklu v ramenech s přípravkem Jakavi a s BAT, mělo 2,4 % resp. 12,8 % progresi onemocnění.

**Tabulka 10 Celková míra odpovědi v 1. den 7. cyklu 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 (ve věku 12 let a starších) je bezpečnost a účinnost přípravku Jakavi podpořena důkazy z randomizovaných studií fáze 3 REACH2 a REACH3 (informace o použití u dětí viz bod 4.2). Ve studii REACH2 byly odpovědi pozorovány v den 28 u 4/5 dospívajících pacientů s akutní GvHD (3 měli CR a 1 měl PR) v rameni s ruxolitiniibem a u 3/4 dospívajících pacientů (3 měli CR) v rameni s BAT. Ve studii REACH3 byly odpovědi pozorovány v 1. den 7. cyklu u 3/4 dospívajících pacientů s chronickou GvHD (všichni měli PR) v rameni s ruxolitiniibem a u 2/8 dospívajících pacientů (oba měli PR) v rameni s BAT.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Ruxolitiniib patří do třídy 1 podle BCS (Biopharmaceutical Classification System), protože má vysokou prostupnost, dobrou rozpustnost a rychlý rozpad. Ruxolitiniib byl v klinických studiích po perorálním podání rychle absorbován s maximální plazmatickou koncentrací ( $C_{max}$ ) dosaženou přibližně 1 hodinu po podání. Absorpce ruxolitiniibu po perorálním podání (stanoven ruxolitiniib a jeho metabolity tvořené při prvním průchodu játry) je podle farmakokinetických studií u lidí 95 % a více. Průměrné hodnoty  $C_{max}$  a AUC ruxolitiniibu se zvyšují úměrně s podanou jednorázovou dávkou v rozmezí 5-200 mg. Užití ruxolitiniibu po tučném jídle nevedlo ke klinicky významné změně farmakokinetiky. Průměrná hodnota  $C_{max}$  při požití tučného jídla 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. 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 JAK enzymy. Celkově všechny aktivní metabolity přispívají 18 % k celkové farmakodynamické aktivitě ruxolitinibu. V klinických 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 se eliminuje z organismu převážně metabolickou cestou. Průměrný poločas eliminace ruxolitinibu je přibližně 3 hodiny. Po jednorázovém perorálním podání [<sup>14</sup>C]-značeného ruxolitinibu zdravým 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 povrchu těla, věku, pohlaví a rasy

Na základě studií u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány relevantní rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví a rase. Při populační farmakokinetické analýze u pacientů s MF nebyla zjištěna závislost orální clearance na věku nebo rase. Predikovaná orální 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, stářím pacienta nebo rasou nebyl na základě stanovení farmakokinetiky v této populaci pacientů zřejmý žádný vztah. U pacientů s akutní GvHD byla clearance 10,4 l/h a 7,8 l/h u pacientů s chronickou GvHD se 49 % interindividuální variabilitou. Nebyl zřejmý žádný vztah mezi perorální clearance a pohlavím, věkem pacienta nebo rasou a to na základě stanovení farmakokinetiky v této populaci pacientů s GvHD. Expozice byla zvýšena u pacientů s GvHD s nízkým povrchem těla (BSA). U subjektů s BSA 1 m<sup>2</sup>, 1,25 m<sup>2</sup> a 1,5 m<sup>2</sup> byla předpokládaná průměrná expozice (AUC) o 31 %, 22 % resp. 12 % vyšší než u typického dospělého pacienta (1,79 m<sup>2</sup>).

### Pediatriká populace

Farmakokinetika přípravku Jakavi nebyla zkoumána u pediatriké populace <18 let s MF a PV. Farmakokinetický profil pozorovaný u dospívajících pacientů s akutní nebo chronickou GvHD byl srovnatelný s celkovou populací (viz bod 5.1 „Pediatriká populace“). Ruxolitinib nebyl dosud hodnocen u pediatrikých pacientů s akutní nebo chronickou GvHD ve věku do 12 let.

### 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 25 mg ruxolitinibu shodná u pacientů

s různým stupněm poruchy funkce ledvin a u pacientů s normálními renálními funkcemi, 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 nemocných se selháním funkce ledvin (viz bod 4.2). Dávkování 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 25 mg ruxolitinibu pacientům s různým stupněm poškození jater zvýšená o 87 %, 28 % a 65 % u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (v uvedeném pořadí) ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Mezi hodnotou AUC a stupněm jaterního postižení dle Child-Pugh skóre nebyl prokázán žádný vztah. Terminální poločas eliminace byl u pacientů s poškozením jater prodloužen ve srovnání se zdravými dobrovolníky (4,1-5,0 h oproti 2,8 h). U pacientů s MF a PV s poškozením 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 15,7krát respektive 10,4krát 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  $\geq 5$  mg/kg/den při zahájení léčby 7. postnatálního dne (srovnatelné s novorozencem) a při dávkách  $\geq 15$  mg/kg/den při zahájení léčby ve 14. až 21. postnatálním dni (srovnatelné s dítětem ve věku 1-3 roky). Při dávkách  $\geq 30$  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 0,3krát vyšší než u dospělých pacientů užívajících dávku 25 mg dvakrát denně, přičemž inhibice růstu kostí byly pozorovány při expozici 1,5krát vyšší a v případě zlomenin 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 porovnávané s nejvyšší klinickou dávkou byly nízké a výsledky proto mají pro člověka omezený význam. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu. V prenatalních a postnatalních vývojových studiích bylo pozorováno mírné prodloužení gestační periody, snížení počtu implantačních míst a snížení počtu porozených mláďat. U mláďat byla zaznamenána snížená průměrná porodní hmotnost a krátké období snížených průměrných přírůstků hmotnosti po narození. U potkanů v laktaci byly ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka, a to v koncentracích 13krát vyšších než v mateřské plazmě. Ruxolitinib neměl mutagenní a klastogenní účinky. Ruxolitinib neměl karcinogenní účinky u Tg.rasH2 transgenických 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  
Monohdrát 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/PCTFE/Al blistry obsahující 14 nebo 56 tablet nebo vícečetná balení obsahující 168 (3 balení po 56) tabletách.

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 <http://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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberk  
Německo

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 významného 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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 5 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 5 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 5 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

56 tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

**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  
ruxolitinibum

**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  
ruxolitinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 10 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 10 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 10 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

56 tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

**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  
ruxolitinibum

**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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 15 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 15 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 15 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

56 tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

**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  
ruxolitinibum

**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  
ruxolitinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 20 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 20 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

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  
ruxolitinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ruxolitinibum 20 mg (ve formě ruxolitinibi phosphas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety

56 tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

**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  
ruxolitinibum

**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



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Jakavi 5 mg tablety**

**Jakavi 10 mg tablety**

**Jakavi 15 mg tablety**

**Jakavi 20 mg tablety**

ruxolitinibum

**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.

### **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 užívaný 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 odolní vůči hydroxyurei nebo ji netolerují.

Přípravek Jakavi se také používá k léčbě pacientů ve věku 12 let a starších a dospělých pacientů s reakcí štěpu proti hostiteli (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.

### **Mechanismus účinku přípravku Jakavi**

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 Janus kinázy) může přípravek Jakavi zmenšovat slezinu u pacientů s myelofibrózou a zmírňovat příznaky, jako jsou horečka, noční pocení, bolest kostí a ztráta 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 krevních buněk 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 Janus Associated Kinase (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 Vašeho 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.

Pokud se na Vás vztahuje některý z výše uvedených bodů, informujte o tom svého lékaře, který posléze rozhodne, zda můžete zahájit léčbu přípravkem Jakavi.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Jakavi se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Pokud se u Vás projevuje infekce. Je nezbytné vyléčit infekci před zahájením léčby přípravkem Jakavi. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, zda jste někdy prodělal(a) tuberkulózu, nebo zda jste nebyl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo tuberkulózu má nebo ji prodělal. Váš lékař může provést testy, aby zjistil, zda nemáte tuberkulózu nebo jinou infekční nemoc. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) hepatitidu B.
- Pokud máte onemocnění ledvin. Váš lékař může předepsat odlišnou dávku přípravku Jakavi.
- Pokud máte, nebo jste měl(a) onemocnění jater. Váš lékař může předepsat odlišnou dávku přípravku Jakavi.
- Pokud užíváte další léčivé přípravky (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Jakavi“).
- Pokud jste někdy měl(a) tuberkulózu.
- Pokud jste někdy měl(a) rakovinu, a to zejména rakovinu kůže.
- Pokud máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem.
- Pokud 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.
- Pokud jste kuřák nebo jste kouřil(a) v minulosti.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka během léčby přípravkem Jakavi:

- Pokud se u Vás objeví nečekané podlitiny a/nebo krvácení, neobvyklá únava, dýchavičnost během námahy nebo v klidu, neobvykle bledá barva pokožky, nebo časté infekce (jde o příznaky poruchy funkce krve).
- Pokud se u Vás objeví horečka, zimnice nebo jiné příznaky infekcí.
- Pokud se u Vás objeví chronický kašel s hlenem obsahujícím krev, horečka, noční pocení a ztráta tělesné hmotnosti (může jít o příznaky tuberkulózy).
- Pokud se u Vás objeví následující příznaky, nebo pokud někdo z Vašeho blízkého okolí zaznamená, že máte některé 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 Vašeho těla, rozmazané vidění a/nebo ztráta zraku. Může jít o příznaky závažné infekce mozku a Váš lékař může navrhnout další vyšetření a sledování.
- Pokud se u Vás vyvinou bolestivé kožní vyrážky s puchýři (jde o příznaky pásového oparu).
- Pokud si všimnete kožních změn. Protože byly hlášeny určité typy rakoviny kůže (nejde o melanomy), může tento stav vyžadovat další sledování.

- Pokud 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.

### Vyšetření krve

Dříve než zahájíte léčbu přípravkem Jakavi, lékař provede vyšetření krve, aby pro Vás určil nejvhodnější zahajovací dávku. Během léčby Vám budou prováděna další vyšetření krve, aby mohl lékař sledovat množství krvinek (bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček) ve Vašem těle a mohl určit, jak Vaše tělo reaguje na léčbu a zda nemá přípravek Jakavi nežádoucí vliv na tyto buňky. Váš lékař může dávku upravit nebo zastavit léčbu. Lékař bude pečlivě sledovat, zda se u Vás před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Jakavi neobjevily nějaké známky nebo příznaky infekce. Lékař bude také pravidelně kontrolovat hladinu lipidů (tuků) ve Vaší krvi.

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek není určen dětem a dospívajícím do 18 let věku, kteří mají onemocnění 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 12 let 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.

Je zejména důležité, abyste uvedl(a) jakýkoli z následujících léků, které obsahují následující léčivé látky, pro možnou potřebu úpravy dávky přípravku Jakavi Vaším lékařem.

Následující přípravky mohou zvýšit riziko nežádoucí účinků spojených s přípravkem Jakavi:

- Některé léky určené k léčbě infekcí. Tato skupina zahrnuje léky určené k léčbě plísňových onemocnění (jako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol, flukonazol a vorikonazol), léky určené k léčbě určitých typů bakteriálních infekcí (antibiotika jako je klarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin nebo erythromycin), léky určené k léčbě virových infekcí, včetně HIV/AIDS (jako je amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir), léky určené k léčbě hepatitidy C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodon, lék určený k léčbě deprese.
- Mibefradil nebo diltiazem, léky určené k léčbě vysokého krevního tlaku (hypertenze) a chronické anginy pectoris (onemocnění srdce).
- Cimetidin, lék určený k léčbě pálení žáhy.

Následující léky mohou snížit účinnost přípravku Jakavi:

- Avasimib, lék užívaný k léčbě srdečních onemocnění.
- Fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital a další antiepileptika užívaná k zastavení záchvatů nebo křečí.
- Rifabutin nebo rifampicin, léky užívané k léčbě tuberkulózy (TBC).
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek určený k léčbě deprese.

**Během léčby přípravkem Jakavi** nikdy nezačínáte užívat nový lék bez konzultace s lékařem, který Vám předepsal přípravek Jakavi. To se týká léků na předpis, léků prodávaných bez lékařského předpisu a rostlinných nebo alternativních léků.

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte přípravek Jakavi během těhotenství. Poradte se se svým lékařem o tom, jak zabránit otěhotnění během Vaší léčby přípravkem Jakavi.

Během užívání přípravku Jakavi nekojte. Informujte svého lékaře, pokud kojíte.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

### **Přípravek Jakavi obsahuje laktózu a sodík**

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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.

Dávka přípravku Jakavi závisí na výsledku vyšetření počtu krvinek u pacienta. Váš lékař vyhodnotí množství krvinek ve Vašem těle a stanoví pro Vás nejvhodnější dávku, zejména pokud máte potíže s játry nebo ledvinami.

- Doporučená počáteční dávka u pacientů s myelofibrózou je 5 mg dvakrát denně, 10 mg dvakrát denně, 15 mg dvakrát denně nebo 20 mg dvakrát denně, v závislosti na množství Vašich krvinek.
- Doporučená počáteční dávka u pacientů s pravou polycytémií a s reakcí štetu proti hostiteli je 10 mg dvakrát denně.
- Maximální dávka je 25 mg dvakrát denně.

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

Během léčby může Vám lékař doporučit nižší nebo vyšší dávku, pokud výsledky krevních testů ukážou, že je to nezbytné, pokud máte onemocnění jater nebo ledvin, nebo pokud potřebujete léčbu určitými jinými léčivými přípravky.

Pokud chodíte na dialýzu, užívejte buď jednu jednotlivou dávku nebo dvě dávky přípravku Jakavi pouze ve dnech dialýzy, a to po jejím ukončení. Váš lékař Vám sdělí, zda máte užívat jednu nebo dvě dávky a kolik tablet máte v každé dávce užívat.

Měl(a) byste užívat přípravek Jakavi každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Měl(a) byste pokračovat s užíváním přípravku Jakavi tak dlouho, jak Vám doporučí lékař. Jde o dlouhodobou léčbu.

Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek.

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

Pokud se u Vás projeví nežádoucí účinky (např. poruchy krve), Váš lékař může změnit potřebné množství přípravku Jakavi, které máte užívat, nebo Vám doporučí dočasně zastavit užívání přípravku Jakavi.

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

Jestliže jste nedopatřením užil(a) více přípravku Jakavi než Váš 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.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jakavi**

Pokud přerušíte léčbu přípravkem Jakavi, mohou se příznaky spojené s myelofibrózou nebo pravou polycytémií znovu objevit. U reakce štěpu proti hostiteli je možné snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Jakavi, pokud budete reagovat na léčbu a Váš lékař bude na tento postup dohlížet. Proto neukončujte užívání přípravku Jakavi, ani neupravujte dávkování, aniž byste se o tom poradil(a) se svým lékařem.

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 příznaky krvácení do žaludku nebo střeva, jako je vylučování černé nebo krvavé 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 funkce 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 příznaky 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*)
- neobvyklé výsledky testů jaterních funkcí
- závratě
- bolest hlavy
- infekce močových cest
- přibývání na váze
- horečka, kašel, obtížné nebo bolestivé dýchání, sípání, bolest na hrudi při nádechu (příznaky možného zápalu 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):

- horečka, bolest, zarudnutí a/nebo potíže s dýcháním (možné příznaky infekce cytomegalovirem (cytomegalovirová infekce))
- horečka, bolest při močení (možné příznaky infekce močových cest)
- zrychlený srdeční tep, horečka, zmatenost a zrychlené dýchání (možné příznaky sepse, což je závažný stav, který se vyskytuje v reakci na infekci způsobující rozsáhlý zánět)
- únava, vyčerpání, bledá kůže (možné příznaky anémie (chudokrevnosti), která je způsobena nízkou hladinou červených krvinek), časté infekce, horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech způsobené infekcí (možné příznaky neutropenie, která je způsobena nízkou hladinou bílých krvinek), spontánní krvácení nebo tvorba modřin (možné příznaky trombocytopenie, která je způsobena nízkými hladinami krevních destiček)
- nízký počet všech tří typů krvinek - červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)

## Jiné nežádoucí účinky

Další možné 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 (hypercholesterolemie)
- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- vysoká hladina lipázy v krvi
- abnormální krevní testy, které by mohly naznačovat možné poškození slinivky břišní (zvýšená hladina amylázy)
- pocit na zvracení (nauzea)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí
- zvýšená hladina enzymu ze svalů v krvi, která může naznačovat poškození svalů a/nebo rozpad svalů (zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi)
- zvýšená hladina kreatininu v krvi, látky normálně vylučované ledvinami do moči, což může znamenat, že Vaše ledviny nefungují správně (zvýšený kreatinin v krvi)

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10):

- horečka, bolest, zarudnutí a/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 blistru za „Použitelné do:/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 ruxolitinibum.
- Jedna 5 mg Jakavi tableta obsahuje ruxolitinibum 5 mg.
- Jedna 10 mg Jakavi tableta obsahuje ruxolitinibum 10 mg.
- Jedna 15 mg Jakavi tableta obsahuje ruxolitinibum 15 mg.
- Jedna 20 mg Jakavi tableta obsahuje ruxolitinibum 20 mg.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), povidon, velmi nízkoviskózní hyprolóza, monohydrát laktózy.

### **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 obsahujícími 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 Pharma GmbH

Roonstrasse 25  
90429 Norimberk  
Německo

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 52 555

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**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 <http://www.ema.europa.eu>