

REMEDIA

hematologie



ZAOSTŘENO

Žít, ne jen přežít



REMEDIA

Vydavatel



MEDICAL TRIBUNE CZ

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.,
IČ: 26158299, DIČ: CZ26158299,
Radlická 377/901, 150 00 Praha 5,
Czech Republic
e-mail: remedia@remedia.cz
tel.: +420 224 916 916

Redakční zpracování příspěvků:
PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.

Šéfredaktorka odborné redakce
PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.,
tel. +420 602 147 525
e-mail: richtrova@tribune.cz

Odborná a jazyková redakce
PharmDr. Kateřina Viktorová
e-mail: viktorova@tribune.cz,
Mgr. Dagmar Fousková
e-mail: fouskova@remedia.cz

Grafická úprava a obálka
David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová,
Ivan Hořejší

Reklama a marketing
Martin Tomsa
tel.: +420 724 590 258
e-mail: tomsa@tribune.cz

Senior konzultant:
MUDr. Marta Šimůnková

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 5372
ISSN 0862-8947
1. vydání, Praha 2026

© 2026 Medical Tribune CZ, s.r.o.

Žádná část z obsahu této publikace nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Ke zhotovování a zaslání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněna pouze redakce časopisu.

Vydavatel nenes zodpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Zdroj použitých fotografií:
Spolek českých lékařů v Praze ČLS JEP

Zdroj ilustračního fota na titulní straně:
www.istockphoto.com, upraveno pomocí AI



OBSAH

- 4 **Když se účinnost potká s bezpečností a zlepšením kvality života**
- 11 **Zrození perorální monoterapie PNH**
- 15 **Ph negativní MPN – když symptomy přestanou být tématem**

„Žít, ne jen přežít“



Pod tímto názvem se uskutečnilo v rámci 26. pražských hematologických dnů ve čtvrtek 22. ledna 2026 sympozium společnosti Novartis. Pásmo příspěvků zaměřených na léčbu chronické myeloidní leukemie, paroxysmální noční hemoglobinurie a myeloproliferativních onemocnění moderovali MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D., a prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.





Když se účinnost potká s bezpečností a zlepšením kvality života

Novou érou iniciální léčby chronické myeloidní leukemie (CML) se zabývala doc. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., zástupkyně přednosta Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno a LF MU.

Přednášející svůj příspěvek uvedla slovy, že se možná může zdát, že pacienti s CML skutečně žijí, nejen přežívají, a že terapie inhibitory tyrozinkináz (TKI) představuje vzor úspěšné protinádorové léčby, nové léky tedy nejsou zapotřebí. Pacienti léčení TKI mohou dokonce terapii přerušit a při jejím opětovném zahájení při návratu onemocnění její efektivita neklesá [1–3].

Situace však zdaleka není ideální, a týká se to nejen pokročilých fází onemocnění, ale také chronické fáze CML [4–8]. Problémy se vyskytují rovněž u kandidátů pro dosažení remise bez nutnosti léčby. Vysazení léčby má samo o sobě nežádoucí účinky v podobě syndromu z vysazení a přerušení terapie ve druhé a dalších liniích je v případě předchozího selhání léčby spojeno s malou šancí na úspěch. Situace ale není ideální ani v první linii terapie, protože podíl pacientů, kteří se stanou vhodnými kandidáty na vysazení léčby, je poměrně limitovaný. Navíc ne všichni vhodní kandidáti dle výsledků dotazníkového šetření AntiHalf chtějí léčbu vysadit. Důvody pro to jsou různé, např. emocionální, ale multivariátní analýza doložila, že nejdůležitější je s ohledem na nutnost častějších kontrol problém logistický, tedy vzdálenost bydliště od hematologického centra [3,9–11].

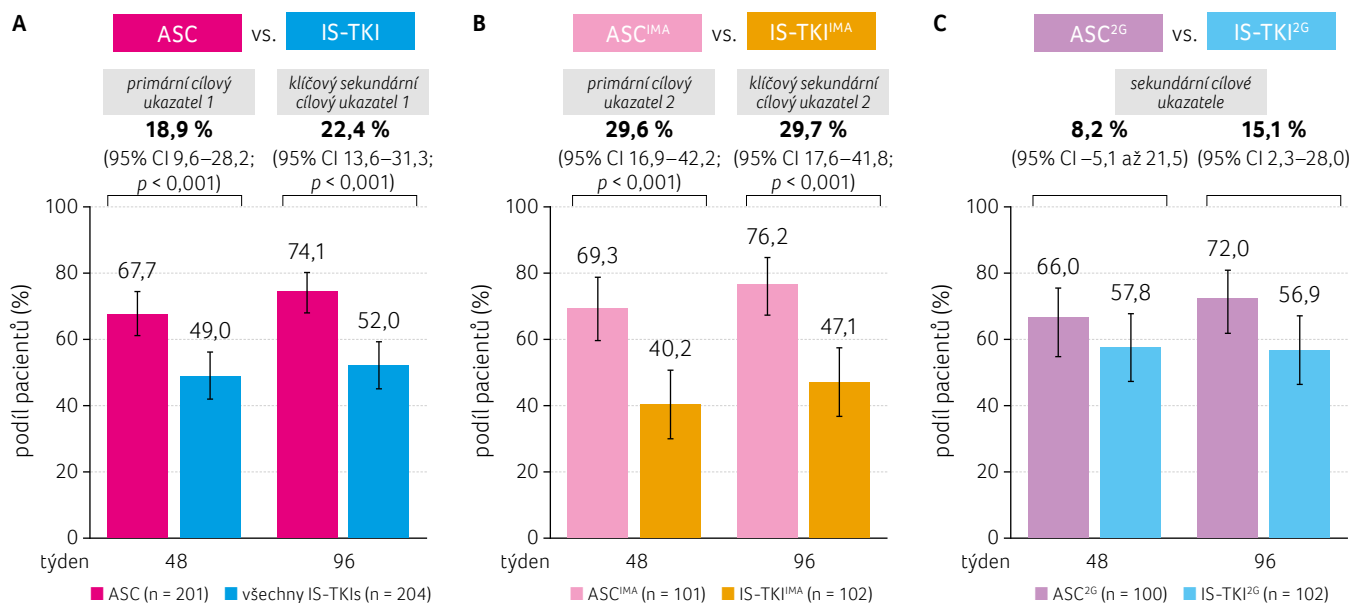
Možnosti terapie pacientů s CML

Chronická myeloidní leukemie je modelem chronické nádorové choroby, při níž musíme počítat s dlouhodobou terapií u naprosté většiny pacientů [2,10]. Nároky na takovou terapii jsou vyšší, kromě účinnosti musí být dostatečně dobře snášena, musí být bezpečná a také musí zajistit život v dostatečné kvalitě. Z tohoto důvodu je třeba hledat nové léčebné možnosti.

U pacientů s CML léčených TKI představují nežádoucí účinky hlavní faktor ovlivňující adherenci k léčbě. Závažné až život ohrožující nežádoucí účinky vedou k nárůstu morbidity, a právě komorbidita jsou klíčovými faktorem, který ovlivňuje přežití pacientů. Rovněž kvalita života je ohrožena – analýza ze švédského registru pacientů s CML ukázala výrazné snížení tzv. očekávané délky života adjustované na jeho kvalitu [12–15].

První léčebná linie byla donedávna v našich podmínkách postavena na imatinibu a dále na TKI druhé generace: nilotinibu, dasatinibu a bosutinibu (poslední jmenovaný nemá v ČR schválenou úhradu). Účinnost je u léků druhé generace vyšší, ale pouze z hlediska dosažení vyšší míry velkých a také hlubokých molekulárních odpovědí (major molecular





GRAF 1A–C Primární a sekundární cílový ukazatel ve studii ASC4FIRST; podle [42] – Cortes, et al., 2025.

2G – druhá generace; ASC – asciminib; CI – interval spolehlivosti; IMA – imatinib; IS-TKI – inhibitor tyrozinkinázy vybraný zkoušejícím; n – počet zařazených pacientů

response, MMR; resp. deep molecular response, DMR), což se ale nijak neprojevilo v celkovém přežití ani v kvalitě života. Míra vhodnosti pro dosažení remise bez léčby se také nezvyšuje [16–18]. Alarmujícím zjištěním je fakt, že prakticky polovina pacientů ukončuje léčbu první linií, jak ukázala analýza dat z českého registru Infinity [19]. Tomu odpovídají i data světová, např. z registru v kanadském Quebecu [20]. Hlavním důvodem pro ukončení léčby jsou intolerance a rozvoj nežádoucích účinků. K dispozici jsou sice další přípravky pro změnu léčby, avšak data dokládají, že „kupení“ léčebných linií je pro pacienta nevýhodné – jednak narůstá riziko selhání terapie, jednak se kumuluje toxicita léčby. Rovněž je potvrzeno, že i kvalita života se významně snižuje s pokročilejšími liniemi léčby [19,21,22].

Jedním ze současných trendů pro zvládnutí intolerance léků je redukce jejich dávek. To dokládá např. studie DasaHiT (Dasatinib Holiday for Improved Tolerability) [23]. Výskyt hlavního nežádoucího účinku při léčbě dasatinibem (pleurální výpotek) klesl při redukcí dávky, léčebná odpověď v první linii nebyla narušena, ale ve druhé linii již byla po redukcí dávky i účinnosti nižší. Při úplném vysazení léčby je pak problémem nejen syndrom z vysazení, ale ve studii s nilotinibem byl potvrzen výskyt rovněž dalších nežádoucích účinků v podobě hepatotoxicity, hypertenze nebo otoků dolních končetin. Po znovuzavedení léčby nilotinibem u pacientů s molekulárním návratem onemocnění se výskyt nežádoucích účinků ještě zvýšil (především kardiovaskulárních) [3]. Hlavním prediktorem úspěšnosti vysazení stále zůstává délka předchozí léčby [24], z čehož vyplývá, že potřeba účinnější a bezpečnější terapie jde napříč všemi situacemi, jež jsou v rámci managementu CML řešeny, a týká se jak pacientů, kteří budou dlouhodobě léčeni, tak i těch, kteří jsou potenciálními kandidáty pro vysazení léčby. Z tohoto pohledu je pak první linie léčby naprosto zásadní a určující pro další osud pacienta.

Nová éra léčby CML

V nabídce léků je nyní k dispozici molekula s odlišným mechanismem účinku – alosterický inhibitor asciminib. Lék je

silným inhibitorem BCR::ABL1 tyrozinkinázy, který působí změnou konformace kinázy po vazbě do myristoylové kapsy. Je vysoce selektivní, účinný, bezpečný a jeho efektivita už je doložena i v běžné klinické praxi (real-world evidence, RWE) [25].

Data o léčbě asciminibem ve třetí a dalších liniích (ASCEMBL, ASC4OPT, ASC4REAL, RWE) ukázala, že účinnost a snášenlivost léku je tím vyšší, čím dříve se ve stávající indikaci zařadí – tedy ihned v případě intolerance nebo selhání dvou předchozích přípravků [25–35]. Léčbu asciminibem v první linii zkoumaly studie ASC4FIRST, ASC4START a ASCEND [25,36–41]. Hlavním zdrojem dat je randomizovaná registrační studie ASC4FIRST, v níž byl asciminib porovnán proti všem ATP-kompetitivním TKI, jež jsou schváleny pro léčbu první linie [36]. V rameni s imatinibem byli ve větší míře zastoupeni pacienti vyšších věkových kategorií a s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Primárním cílovým ukazatelem byl podíl MMR ve 48. týdnu a sekundárním cílovým ukazatelem podíl MMR v 96. týdnu. Asciminib prokázal statisticky významně vyšší míru MMR ve 48. týdnu ve srovnání s konvenčními TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib nebo bosutinib) vybranými zkoušejícími (67,7 % vs. 49,0 %), a také ve srovnání se samotným imatinibem (69,3 % vs. 40,2 %), **graf 1A–C**. Rozdíl v podílu dosažených MMR při léčbě asciminibem v porovnání s TKI druhé generace nebyl statisticky významný, ale trend zlepšení ve skupině léčené asciminibem byl zjevný a zlepšující se v čase. Prospěch z léčby asciminibem z hlediska dosažení MMR byl patrný napříč všemi definovanými skupinami, největší byl v případě seniorních pacientů (dosud to byl imatinib). Benefit představuje asciminib rovněž pro mladší pacienty směřující k dosažení remise bez nutnosti léčby, kde je hlavním kritériem dosažení DMR [42].

Asciminib současně prokázal příznivý profil bezpečnosti a snášenlivosti ve srovnání s imatinibem a TKI druhé generace s menším počtem nežádoucích účinků stupně ≥ 3 , úprav dávek a polovičním počtem nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby [43,44]. Platí to i pro jednotlivé nežádoucí účinky, např. naprostá většina projevů hematologické toxicity

vyjma trombocytopenie stupně 3/4 svědčí ve prospěch asciminibu, podobně je tomu u gastrointestinálních příznaků a konstitučních symptomů. V případě asciminibu ve srovnání s druhogeneračními přípravky byl benefit ještě výraznější [42]. Velmi sledované kardiovaskulární nežádoucí účinky se v této studii vyskytly relativně raritně a žádný se neobjevil ve skupině pacientů léčených imatinibem [42].

Další monitorovanou oblastí je selhání léčby spojené s výskytem rezistentních mutací BCR::ABL1 kinázové domény, přičemž v uvedené studii se mutace vyskytly zejména v myristoylové kapse nebo v její blízkosti s incidencí 5 %. Ve studii byl zachycen jeden případ progresse do blastické krize [42]. „Jednalo se však o pacientku, která byla predisponována, měla neurofibromatózu a další nádorová onemocnění,“ doplnila docentka Žáčková. Podíl pacientů, kteří museli lék vysadit, byl významně nižší ve skupině léčených asciminibem jak pro jednotlivá porovnání, tak celkově [42]. Stejně příznivé výsledky byly zaznamenány u parametrů pro hodnocení kvality života pacientů [38].

V souvislosti s kvalitou života a jejím sledováním představila docentka Žáčková nový nástroj, tzv. CML Quality of Life Tracker. Je to digitální platforma využívající validované dotazníky kvality života, která slouží ke sledování dopadu

symptomů na každodenní život a pro zlepšení komunikace mezi lékaři a pacienty. Tento tzv. tracker byl vyvinut s podporou společnosti Novartis a ve spolupráci s lékaři i zástupci pacientů. Nyní je připravena a uváděna do praxe také jeho česká varianta [45].

Účinnost asciminibu oproti nilotinibu byla potvrzena též v rámci další randomizované studie ASC4START, kde primárním cílovým ukazatelem byla doba do vysazení léčby pro nežádoucí účinky [37]. V rameni s asciminibem byla zaznamenána statisticky významně nižší míra vysazení terapie v porovnání s nilotinibem a rovněž v parametrech účinnosti byla léčba asciminibem výhodou. Na základě výsledků obou studií tedy lze říci, že vyšší efektivita asciminibu není vyvážena poklesem snášenlivosti nebo větší toxicitou léčby [37].

Z dat léčby asciminibem v první linii tak vyplývá, že jsme svědky průlomové situace, kdy lék současně s významně lepší účinností oproti srovnávané terapii přináší i lepší snášenlivost a lepší kvalitu života. Asciminib byl Evropskou lékovou agenturou schválen poprvé v roce 2022 a nově je doporučen a schválen i pro léčbu pacientů s CML v časných liniích [25]. Lék s jiným mechanismem účinku vstupuje do terapie pacientů s CML symbolicky 25 let po zavedení vůbec prvního přípravku z řad cílené léčby, imatinibu.

Literatura

- Hochhaus A, Burchert A, Saussele S, et al. Treatment Free Remission after Nilotinib Plus Peg-Interferon Alpha Induction and Peg-Interferon Alpha Maintenance Therapy for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Patients; The Tiger Trial. *Blood* 2023; 142(Suppl 1): 446.
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2851–2857.
- Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leukemia* 2021; 35: 1631–1642.
- Brioli A, Lomaia E, Fabisch C, et al. Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era – analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry. *Leukemia* 2024; 38: 1072–1080.
- Hornak T, Mayer J, Cikatková P, et al. De novo accelerated phase of chronic myeloid leukemia should be recognized even in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2024; 99: 763–736.
- Bosi GR, Fogliatto LM, Vanelli Costa TE, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther* 2019; 41: 222–228.
- Jamy O, Godby R, Sarmad R, Costa LJ. Survival of chronic myeloid leukemia patients in comparison to the general population in the tyrosine kinase inhibitors era: A US population-based study. *Am J Hematol* 2021; 96: E265–E268.
- Perusini MA, Žáčková D, Kim T, et al. Mutations in myeloid transcription factors and activated signaling genes predict chronic myeloid leukemia outcomes. *Blood Adv* 2024; 8: 2361–2372.
- Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017; 129: 846–854.
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021; 35: 440–453.
- Žáčková D, Semerád L, Faber E, et al. Why are not all eligible chronic myeloid leukemia patients willing to attempt tyrosine kinase inhibitor discontinuation? A Czech nationwide analysis related to the TKI stopping trial HALF. *Leukemia* 2024; 38: 893–897.
- Kim Y, Go TH, Jang J, et al. Survival impact of adherence to tyrosine kinase inhibitor in chronic myeloid leukemia. *Korean J Intern Med* 2021; 36: 1450–1458.
- Hughes TP, Saglio G, Larson RA, et al. Long-Term Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Receiving Frontline Nilotinib Versus Imatinib: ENESTnd 10-Year Analysis. *Blood* 2019; 134(Suppl1): 2924.
- Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood* 2015; 126: 42–44.
- Chen EY-T, Dahlén T, Stenke L, et al. Loss in Overall and Quality-Adjusted Life Expectancy for Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Eur J Haematol* 2025; 114: 334–342.
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30: 1044–1054.
- Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011; 118: 4554–4560.
- Breccia M, Cucci R, Marsili G, et al. Deep Molecular Response Rate in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Eligibility to Discontinuation Related to Time to Response and Different Frontline TKI in the Experience of the Gimema Labnet CML National Network. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25: e34–e39.
- Zackova D, Klamova H, Dusek L, et al. Imatinib as the first-line 32 treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: Can we compare real life data to the results from clinical trials? *Am J Hematol* 2011; 86: 318–321.
- Busque L, Beaudet M-É, Harnois M, et al. Switching TKIs during CML therapy is frequent, mostly driven by intolerance, and does not affect survival: a prospective Quebec registry study. *Blood Cancer J* 2025; 15: 35.
- Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz J. The “Hit Hard and Hit Early” Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Implications of the Updated National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Routine Practice. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11: 421–432.
- Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, et al. Health state utility and quality of life measures in patients with chronic myeloid leukemia in France. *Qual Life Res* 2021; 30: 2021–2032.
- La Rosée P, Pffirmann R, Fabisch C, et al. Improved Tolerability With Dasatinib 5 Days Compared to 7 Days per Week in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. Final Results of the DasaHiT Trial. *EHA* 2024; 422276; S172.
- Mahon FX, Pffirmann R, Dulucq S, et al. European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission. *J Clin Oncol* 2024; 42: 1875–1880.
- SPC Scemblix. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_cs.pdf
- Mauro MJ, Hughes TP, Kim D-W, et al. Asciminib monotherapy in patients with CML-CP without BCR::ABL1 T315I mutations treated with at least two prior TKIs: 4-year phase 1 safety and efficacy results. *Leukemia* 2023; 37: 1048–1059.
- Cortes JE, Sasaki K, Kim D-W, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia* 2024; 38: 1522–1533.
- Cortes JE, Lang F, Rea D, et al. Asciminib in combination with imatinib, nilotinib, or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase: phase 1 study final results. *Leukemia* 2025; 39: 1124–1134.

- [29] Hochhaus A, Kim D-W, Cortes JE, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase without BCR::ABL1T315I treated with at least 2 prior TKIs: Phase 1 final results. *Leukemia* 2025; 39: 1114–1123.
- [30] Mauro MJ, Minami Y, Hochhaus A. Sustained Efficacy and Safety with Asciminib After Almost 4 Years of Median Follow-Up From ASCEMBL, a Phase 3 Study of Asciminib vs Bosutinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after ≥ 2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: An End of Study Treatment Update, Including Results from the Switch Population. *Blood* 2023; 142: 4536.
- [31] Mauro MJ, Minami Y, Hochhaus A, et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL. *Blood Adv* 2025; 9: 4248–4259.
- [32] Rea D, Boquimpani C, Mauro MJ, et al. Health-related quality of life of patients with resistant/intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia treated with asciminib or bosutinib in the phase 3 ASCEMBL trial. *Leukemia* 2023; 37: 1060–1067.
- [33] Khanna A, Small H, Lutchman D, et al. ASC4REAL: efficacy and tolerability comparison between ascembla study, a phase 3 randomized clinical trial (RCT), and consolidated Real-world (RW) evidence with asciminib in CML patients beyond 2 TKIs. *Blood* 2024; 144(Suppl 1): 4527.
- [34] Hochhaus A, le Coutre P, Milojkovic D, et al. Asciminib shows high efficacy and favorable tolerability at 80 mg once daily and 40 mg twice daily in patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors: primary analysis from the ASC4OPT study. *Blood* 2024; 144(Suppl 1): 4526.
- [35] Atallah EL, Wei D, Latremouille-Viau D, et al. Real-World Evaluation of Treatment Patterns and Clinical Outcomes among Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Treated With Asciminib in Clinical Practice in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25: 178–7.e2.
- [36] Hochhaus A, Wang J, Kim D-W, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2024; 391: 885–898.
- [37] Hochhaus A, et al. *HemaSphere* 2025; 9(S1): S166.
- [38] Hochhaus A, et al. *HemaSphere* 2025; 9(S1): PS1588.
- [39] Cortes JE, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Asciminib (ASC) demonstrates favorable safety and tolerability compared with each investigator-selected tyrosine kinase inhibitor (IS TKI) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) in the pivotal phase 3 ASC4FIRST study. *Blood* 2024; 144(Suppl 1): 475.
- [40] Yeung DT, Shanmuganathan N, Reynolds J, et al. Asciminib monotherapy as frontline treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the ASCEND study. *Blood* 2024; 144: 1993–2001.
- [41] Yeung DT, Shanmuganathan N, Reynolds J, et al. Update of the ascend-CML study of Frontline Asciminib: high rate of optimal response and resistance due to mutations is rare. *Blood* 2024; 144(Suppl 1): 476.
- [42] Cortes JE, Hughes TP, Wang J, et al. Asciminib Demonstrates Superior Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in the ASC4FIRST Trial. *Blood* 2025; <https://doi.org/10.1182/blood.2025029210>
- [43] Issa GC, et al. Presented at: SOHO 2024 Annual Meeting; September 4–7, 2024.
- [44] Houston TX, and virtual. Poster CML-345.
- [45] Žáčková D, et al. ESHCML 2025, Estoril, Portugal, 10–12 October 2025.
- [46] SPC Glivec. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/glivec-epar-product-information_cs.pdf
- [47] SPC Tasigna. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_cs.pdf

SCEMBLIX®: Spolehněte se na **rovnováhu** mezi účinností a bezpečností již od začátku¹⁻²

80
mg
denně

Váš spolehlivý společník
na cestě s CML

Přípravek Scemblix® je indikován
k léčbě dospělých pacientů
s Philadelphia chromozom pozitivní
chronickou myeloidní leukémií
v chronické fázi (Ph+ CML-CP).¹

NOVĚ
HRAZENO
OD 1. 3. 2026³

 **SCEMBLIX®**
(asciminib) 20 mg, 40 mg tablety

Zkrácená informace Scemblix 20 mg potahované tablety Scemblix 40 mg potahované tablety

Stožení: Léčivá látka: asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. ***Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP). ***Dávkování:** Doporučená denní dávka asciminibu je 80 mg, lze jej užívat buď v dávce 80 mg jednou denně, nebo v dávce 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pacienti, kteří přecházejí z dávky 40 mg dvakrát denně na dávku 80 mg jednou denně, mají začít užívat asciminib jednou denně přibližně 12 hodin po poslední dávce, kterou užívali v režimu dvakrát denně, a poté pokračovat v dávce 80 mg jednou denně. Pacienti, kteří přecházejí z dávky 80 mg jednou denně na dávku 40 mg dvakrát denně, mají začít užívat asciminib dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce, kterou užívali v režimu jednou denně, a poté pokračovat v dávce 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Nejméně 2 hodiny před 1 hodinou po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokarodiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známám a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem torsade de pointes, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin, při souběžném podávání asciminibu se substráty BCRP [př. sulfasalazin, methotrexát a rosuvastatin] a při současném podávání asciminibu se substráty P-gp [př. digoxin, dabigatran a kolchicin]. **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem a alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zácpa, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, artralgie, únavy. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, dyspnoe, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, edém, pyrexie, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Dostupné lékové formy/velikosti balení: Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. Datum registrace: 25.8.2022. Datum poslední revize textu SPC: 17.11.2025. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** ³Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Scemblix®, datum poslední revize 17.11.2025, www.sukl.gov.cz, 2. Hochhaus A., et al.: *N Engl J Med*. 2024; 391(10):885-898, 3. Rozhodnutí SUKLS259534/2025 dostupné na: <https://sukl.gov.cz/modules/procedures/>

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

GLIVEC® 100 mg potahované tablety

GLIVEC® 400 mg potahované tablety

Složení:

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 100 mg nebo 400 mg (jako imatinibi mesilas).

Indikace:

Glivec je indikován k léčbě:

Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.

Dospělých a dětských pacientů s Ph+ CML s chronickou fází onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi.

Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií.

Dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie.

Dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným se změnou genu receptoru pro růstový faktor krevních destiček (PDGFR).

Dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRa.

Dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST).

Dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117)-pozitivního GIST nádoru v adjuvantním podání.

Dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

Dávkování:

Léčbu může zahájit pouze lékař specialista se zkušeností s léčbou hematologických malignit a sarkomů. Předepsaná dávka se podává perorálně s jídlem a zapíjí se sklenicí vody. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně.

Dávkování u CML u dospělých:

Doporučená dávka Glivecu je pro pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. U pacientů s akcelerovanou fází nebo v blastické krizi je doporučená dávka 600 mg/den.

Dávku lze zvýšit na 600 mg nebo 800 mg denně u pacientů v chronické fázi onemocnění, na 800 mg denně (400 mg 2x denně) u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi za následujících okolností: při progresi onemocnění; pokud nebylo dosaženo: uspokojivé hematologické odpovědi po 3 měsících léčby, nebo cytogenetické odpovědi po 12 měsících léčby; nebo při ztrátě dříve dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi.

Dávkování u CML u dětí:

Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). U dětí s chronickou fází CML nebo s pokročilou fází CML se doporučuje dávkování 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Podávání léku je možné jednou denně nebo rozdělené do dvou dávek. U dětí je možno uvažovat o vzestupu denní dávky na 570 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg).

Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů: Doporučená denní dávka Glivecu je 600 mg/den.

Dávkování u Ph+ ALL u dětí: Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). Doporučuje se denní dávka 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 600 mg).

Dávkování u MDS/MPD: Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den.

Dávkování u HES/CEL: Doporučená denní dávka Glivecu je 100 mg/den.

Dávkování u GIST: Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den.

Dávkování u DFSP: Doporučená denní dávka Glivecu je 800 mg/den.

Úprava dávkování nebo přerušování léčby je vyžadováno při výskytu závažných nežádoucích účinků.

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Zvláštní upozornění/opatření:

Pro možnost závažné retence tekutin se doporučuje pravidelně sledovat hmotnost pacientů. Z důvodu možného rizika fototoxicity spojeného s léčbou imatinibem je třeba se vyhnout nebo minimalizovat přímou expozici slunečnímu záření. Pravidelně je nutné provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. Opatrnost je nutná u pacientů se zhoršenou funkcí jater. Při

léčbě imatinibem se vyskytly případy jaterního poškození, kontrola jaterní funkce je nezbytná. Byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levothyroxinem. U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny TSH. Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory, příznaky nebo projevy srdečního selhání a s renálním selháním by měli být pečlivě sledováni. U pacientů s hypereozinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální úvodní dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena. Při léčbě imatinibem může dojít ke vzniku trombotické mikroangiopatie. U dětí a jedinců v prepubertálním věku užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu, proto je doporučeno pečlivě sledování růstu dětí léčených imatinibem. U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči hepatitidy B, může dojít k reaktivaci infekce po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy bcr-abl. Před zahájením léčby přípravkem GLIVEC mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV.

Interakce:

Při podávání látek zvyšujících koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 inhibitorů (inhibitory proteáz jako je indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelinavir, boceprevir, azolová antimykotika zahrnující ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, některé makrolidy jako je erythromycin, klarithromycin a telithromycin) je nutná opatrnost.

Některé látky mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 induktory (dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfentybin, primidon, třezalka tečkovaná) a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby.

Při podávání Glivecu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (cyklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, borteozomib, docetaxel a chinidin) se doporučuje opatrnost, protože může zvyšovat jejich plazmatickou koncentraci. Podobná opatrnost se doporučuje i při podávání spolu se substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem a s CYP2D9 (warfarin a jiné deriváty kumarinu).

Bezpečnost by měla být uplatněna při současném podávání paracetamolu, zejména při podávání vyšších dávek.

Těhotenství a kojení:

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec. Glivec lze v těhotenství použít, pouze pokud je to nezbytně nutné. Ženy nemají kojit během léčby a po dobu nejméně 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec.

Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:

Při řízení nebo obsluze strojů se doporučuje zvýšená opatrnost.

Nežádoucí účinky:

Velmi časté: neutropenie, trombocytopenie, anemie, bolesti hlavy, nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha, periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka, svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletární bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí, zadržování tekutin a edémy, únava, zvýšení hmotnosti.

Časté: pancytopenie, febrilní neutropenie, anorexie, nespavost, závratě, parestezie, porucha chutě, hypestezie, otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění, zrudnutí, krvácení, dušnost, krvácení z nosu, kašel, nadýmání, rozpětí břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida, zvýšení jaterních enzymů, pruritus, otok obličej, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosenzitivity, otoky kloubů, slabost, pyrexie, anasarka, mrazení, ztuhlost, snížení hmotnosti.

Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchování:

Glivec 100 mg potahované tablety: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Glivec 400 mg potahované tablety: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Dostupné lékové formy/balení:

Glivec 100 mg potahované tablety: 60 tbl., Reg.č. EU/1/01/198/014

Glivec 400 mg potahované tablety: 30 tbl., Reg.č. EU/1/01/198/010, 90 tbl., Reg.č. EU/1/01/198/013.

Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

Datum registrace/prodloužení registrace: 7.11.2001/7.11.2006.

Datum poslední revize textu SPC: 16. října 2025.

Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Tasigna® 150 mg tvrdé tablety

Tasigna® 200 mg tvrdé tablety

Složení:

Jedna tvrdá tableta obsahuje 150 mg nebo 200 mg nilotinibum (jako hydrochlorid monohydrát).

Indikace:

Tasigna 150 mg a Tasigna 200 mg je indikována k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií s přítomností filadelfského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi a k léčbě pediatrických pacientů s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu zahrnující imatinib.

Tasigna 200 mg je rovněž indikována k léčbě dospělých pacientů s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností philadelphského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu zahrnující imatinib. Data o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou k dispozici.

Dávkování:

U dospělých pacientů: 300 mg 2x denně u nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi, 400 mg 2x denně u pacientů s chronickou nebo akcelerovanou fází CML, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu. Dávkování u pediatrických pacientů se počítá podle plochy povrchu těla (mg/m²) – viz úplná informace o přípravku. Doporučená dávka nilotinibu je 230 mg/m² 2x denně zaokrouhleno na nejbližší 50mg dávku (maximální jednorázová dávka je 400 mg).

Tasigna má být podávána 2x denně přibližně po 12 hodinách a nesmí být užívána s jídlem. Dvě hodiny před užitím dávky a alespoň jednu hodinu po užití dávky nemá být konzumována žádná potrava. Pacienti s poruchou funkce jater by měli být léčeni s opatrností. Přerušeni léčby může být zváženo u pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu (Ph+) v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem po dobu minimálně 3 let, pokud hluboká molekulární odpověď (MR4,5) trvá minimálně 1 rok bezprostředně před přerušeni léčby.

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na nilotinib nebo kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Zvláštní upozornění/opatření:

Léčba Tasignou je doprovázena trombocytopenií, neutropenií a anemií. Myelosuprese byla zpravidla reverzibilní a obvykle zvládnutá dočasným vysazením přípravku nebo snížením dávky. Kompletní vyšetření krevního obrazu by mělo být prováděno v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické indikace. Před zahájením léčby se doporučuje stanovit hladinu glukózy a monitorovat ji během léčby, pokud je to klinicky indikováno. Pozornost je třeba věnovat pacientům s prodlouženým QTc intervalem (nebo s rizikem), jako jsou pacienti s hypokalemií, hypomagnezemií, s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu, pacienti užívající antiarytmika nebo jiné látky, které prodlužují QT interval. U pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi nebo akcelerované fázi, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo významné kardiální rizikové faktory, se vyskytl méně časté případy náhlé smrti. Ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML byly s frekvencí méně častou zjištěny závažné formy retence tekutin, jako je pleurální efuze, plicní edém a perikardiální efuze, podobné případy byly zjištěny také v postmarketingových hlášeních. Kardiovaskulární příhody byly hlášeny v randomizované studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML a pozorovány v postmarketingových hlášeních. Pacienti mají být poučeni o nutnosti okamžitě vyhledat lékaře, pokud se u nich projeví akutní známky nebo příznaky kardiovaskulárních příhod. Měl by být vyhodnocen kardiovaskulární stav pacientů a kardiovaskulární rizikové faktory by měly být během léčby nilotinibem sledovány a aktivně zvládnuty podle standardních doporučení. Významné prodloužení QT intervalu se může objevit při současném nesprávném užívání se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a/nebo s potravou. Hypokalemie nebo hypomagnezemie musí být upraveny před podáním Tasigny a měly by být pravidelně sledovány během léčby. Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterním poškozením, s anamnézou pankreatitidy. Tasigna se nedoporučuje během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby užívat účinnou kontracepci. Při podávání pacientům s totální gastrektomií by mělo být zváženo častější sledování. Před započetím léčby je doporučená úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS). Nedoporučuje se užívání přípravku Tasigna u pacientů s dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, těžkou nedostatečností laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči hepatitidy B, může dojít k reaktivaci infekce po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL. Před zahájením léčby nilotinibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. U pacientů, u kterých je zvažováno přerušeni léčby, musí být potvrzeno, že exprimují typické BCR-ABL transkripty. Během období bez léčby může dojít k relapsu, je nutné pravidelné monitorování hladiny BCR-ABL transkriptu a kompletního krevního obrazu s diferenciací každých měsíců během prvního roku, každých 6 týdnů

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Ztráta velké molekulární odpovědi (MMR) nebo potvrzená ztráta MR 4 je důvodem znovuzahájení léčby během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. U pacientů, u nichž se po 3 měsících opětovného zahájení léčby nepodaří dosáhnout MMR, má být provedeno testování mutace BCR-ABL kinázové domény.

Interakce:

Pozornost je třeba u pacientů léčených antiarytmiky a jinými látkami, které mohou prodlužovat QT interval. Neměly by být současně podávány silné inhibitory CYP3A4, včetně ketokonazolu. Středně silným inhibitorům CYP3A4 je třeba věnovat pozornost. Současné podání nilotinibu a imatinibu má mírný inhibiční účinek na CYP3A4 nebo P-gp. Rifampicin (silný induktor CYP3A4) a nilotinib se nesmí užívat současně. Souběžné podávání jiných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) může také snižovat expozici nilotinibu. V případě potřeby může být Tasigna užívána současně s esomeprazolem nebo jinými inhibitory protonové pumpy. Nilotinib je relativně silným inhibitorům CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1. Doporučuje se opatrnost, především při souběžném užívání nilotinibu s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index. Při souběžné léčbě warfarinem se doporučuje kontrola farmakodynamických ukazatelů warfarinu (INR nebo PT) minimálně během prvních 2 týdnů od zahájení. Kombinace nilotinibu se statiny, které jsou eliminovány hlavně prostřednictvím CYP3A4, může zvýšit potenciál pro statinem indukovanou myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Absorpce Tasigny je zvýšena při současném příjmu potravy s následným zvýšením koncentrace v séru. Grapefruitová šťáva a jiné potraviny, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, nemají být používány.

Těhotenství a kojení:

Přípravek Tasigna by neměl být během těhotenství podáván. Pokud žena léčena nilotinibem plánuje otěhotnět, má být uvážena možnost vysazení léčby. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit., ženy nemají kojit během léčby přípravkem Tasigna a 2 týdny po poslední dávce.

***Nežádoucí účinky:**

Velmi časté: infekce horních cest dýchacích (včetně faryngitidy, nazofaryngitidy, rýmy), anemie, trombocytopenie, porucha růstu, bolest hlavy, kašel, nauzea, bolest v horní části břicha, zácpa, průjem, zvracení, hyperbilirubinemie (včetně zvýšení krevního bilirubinu), vyrážka, pruritus, alopecie, myalgie, artralgie, bolest zad, bolest končetin, únava, pyrexie, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená lipáza.

Časté: folikulitida, bronchitida, kandidóza (včetně orální kandidózy), pneumonie, gastroenteritida, infekce močových cest, leukopenie, leukocytóza, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, dysbalance elektrolytů (zahrnuje hypomagnezemií, hyperkalemií, hypokalemií, hyponatremii, hypokalciemii, hyperkalciemii, hyperfosfatemii), diabetes mellitus, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertricylglycerolemie, snížení chuti k jídlu, dna, hyperurikemie, hypofosfatemie (včetně snížení krevního fosforu), deprese, insomnie, anxieta, závratě, hypestezie, parestezie, migréna, konjunktivitida, suché oči (včetně xerofthalmie), podráždění očí, hyperemie (sklerální, spojivková, oční), rozmazané vidění, vertigo, bolest ucha, tinnit, angina pectoris, arytmie (včetně atrioventrikulárního bloku, srdečního flutteru, ventrikulární extrasystol, tachykardie, fibrilace síní, bradykardie), palpitace, prodloužení QT intervalu na EKG, onemocnění koronárních arterií, hypertenze, návaly, periferní arteriální okluzivní choroba, dušnost, námořná dušnost, epistaxe, orofaryngeální bolest, pankreatitida, abdominální diskomfort, abdominální distenze, flatulence, bolest břicha, dyspepsie, gastritida, gastroezofageální reflux, hemoroidy, stomatitida, abnormální jaterní funkce, noční pocení, ekzém, kopřivka, hyperhidróza, kontuze, akné, dermatitida (včetně alergické, exfoliativní a akneiformní), suchá kůže, erytém, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest svalů a kostí, bolest šíje, svalová slabost, svalové křeče, bolest kostí, polakurie, dysurie, erektilní dysfunkce, menorigie, bolest na hrudi (včetně nekardiální bolesti na hrudi), bolest, hrudní diskomfort, malátnost, astenie a periferní edém, zimnice, onemocnění podobné chřipce, snížení hladiny hemoglobinu, zvýšená amyláza v krvi, zvýšená aspartát-aminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšená kreatininfosfokináza v krvi, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost, zvýšená hladina kreatininu, zvýšená hladina celkového cholesterolu.

Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchování: Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Dostupné lékové formy/velikosti balení: měsíční balení 112 tvrdých tabletek.

Poznámka: Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Reg.č.: EU/1/07/422/006, EU/1/07/422/008.

Datum registrace: 19. 11. 2007. Datum poslední revize textu SPC: 19.5.2022
Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Zrození perorální monoterapie PNH



O perorální monoterapii paroxysmální noční hemoglobinurie hovořil prim. MUDr. Jaromír Gumulec z Kliniky hematologie FN Ostrava.

Komplementový systém představuje zásadní součást vrozené imunity a tvoří jednu z prvních obranných linií proti patogenům. Centrálním prvkem je složka C3, jejíž štěpení spouští kaskádu reakcí vedoucích k eliminaci cizorodých struktur. Komplement se může aktivovat třemi cestami: a) klasickou, která se spouští navázáním protilátek; b) lektinovou, která je vyvolána vazbou lektinů na povrchu patogenů nebo poškozených buněk; c) alternativní, která je neustále nízké aktivní (tzv. tick-over mechanismus) a může být podle aktuální potřeby významně posilována. K hlavním efektům komplementu patří:

- opsonizace – označení patogenů nebo vlastních buněk C3b nebo C3d fragmenty usnadňující rozpoznávání označených elementů pro fagocytózu;
- zánětlivá odpověď – uvolněním anafylatoxinů (C3a, C5a), které podporují chemotaxi a aktivaci zánětlivých buněk;
- lýza buněk – prostřednictvím membránového atakového komplexu (membrane attack complex, MAC).

Mezi další efekty komplementu patří clearance imunokomplexů, odstranění apoptotických buněk, stimulace adaptivní imunity nebo modulace odpovědi T lymfocytů a dendritických buněk [1,2].

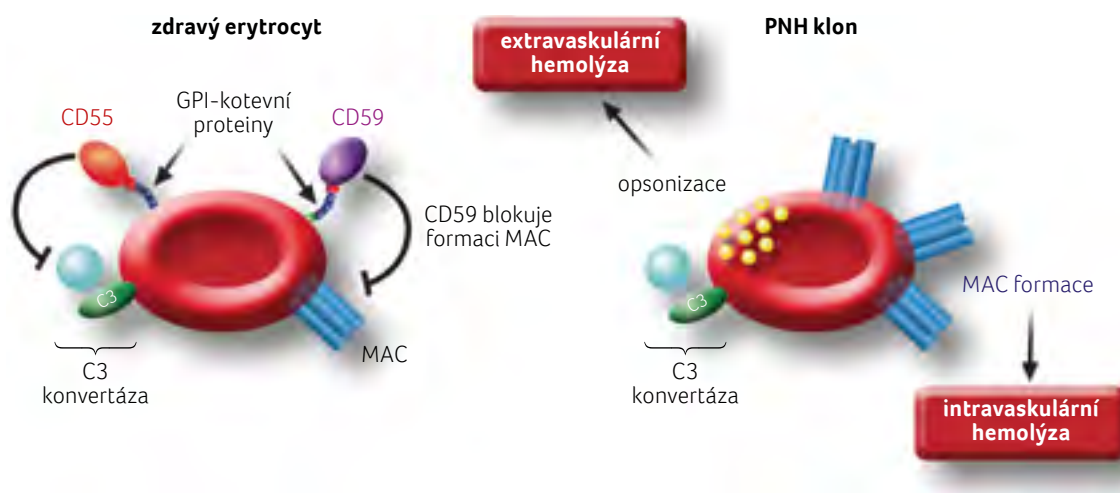
Při dysregulaci komplementu může zvýšená aktivita alternativní dráhy komplementu způsobit a/nebo akcelarovat

různá onemocnění, např. věkem podmíněnou makulární degeneraci, atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS), C3 glomerulopatii, IgA nefropatii, Goodpastureův syndrom, vaskulitidu asociovanou s anti-neutrofilovými cytoplazmatickými protilátkami (AAV), imunitními komplexy zprostředkovanou membránově proliferativní glomerulonefritidu (IC-MPGN) [1,2].

Ke komplementem zprostředkovaným chorobám patří také paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH). Jedná se o vzácné získané klonální onemocnění hematopoetických kmenových buněk způsobené somatickou mutací v genu *PIGA*, jež vede k deficitu glykofosfatidylinositolem (GPI) kotvených proteinů na povrchu krvinek. Deficit GPI kotev je příčinou absence klíčových ochranných proteinů, jako jsou CD55 a CD59, na povrchu krevních buněk. Důsledkem absence CD55 a CD59 je zvýšená citlivost postižených buněk vůči komplementu. Absence CD55 nedostatečně reguluje štěpení C3, umožňuje opsonizaci PNH erytrocytů a destiček komplementem a jejich následnou destrukci v retikuloendotelovém systému – extravaskulární hemolýzu. Při chybění CD59 je nedostatečně kontrolována finální fáze sestavení terminálního komplexu, který vede k rozpadu erytrocytů přímo v cévním řečišti – intravaskulární hemolýze (**obr. 1**) [1,2].

Hlavním klinickým příznakem PNH je hemolytická anémie a s ní spojená únava, ojediněle tmavá moč (hemoglobin-





OBR. 1 Vznik extravaskulární a intravaskulární hemolýzy při PNH; podle [1,2] – Schubart, et al., 2019; Mainolfi, et al., 2020. MAC – membránový atakový komplex; PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie

urie) či (sub)ikterus. Onemocnění dále způsobuje dystonii hladkého svalstva a s tím spojené projevy, jako jsou bolesti břicha, dysfagie či erektilní dysfunkce. Pacienti jsou ohroženi zejména trombózou, nezřídka v neobvyklých lokalizacích, epizodami průlomové hemolýzy a z dlouhodobého hlediska rovněž poškozením ledvin a plicní hypertenzí [1,2].

Identifikace terapeutického cíle

Faktor B (FB) je z chemického i farmakologického hlediska vhodným terapeutickým cílem, protože jeho inhibice zabráňuje aktivaci složek C3 i C5 komplementového systému a blokuje centrální amplifikační smyčku alternativní cesty. Aktivace FB probíhá jeho navázáním na kofaktor C3b za vzniku komplexu C3bB, který je následně štěpen faktorem D (FD) na fragmenty Ba a Bb. Faktor B cirkuluje v lidské krvi ve formě latentního zymogenu v koncentraci přibližně 3 μM a jeho známé kovalentní inhibitory (včetně nafomostatu a peptidových aldehydů) postrádají dostatečnou specifitu. Vysoká hojnost latentního FB proto představovala výzvu pro objev nových léků, které by dokázaly rozlišit mezi aktivní a latentní formou FB [1–3].

Iptakopan

Po rozsáhlém screeningu více než 250 000 sloučenin byla identifikována molekula s požadovanou aktivitou na alternativní cestu komplementu, která byla dále chemicky optimalizována. Výsledkem tohoto procesu byla molekula LNP023 (iptakopan), která splnila kritéria pro další preklinické a klinické hodnocení díky selektivitě, rozpustnosti a vhodnosti pro perorální podání [1,2].

První *in vitro* výsledky byly získány během raného vývoje, kdy byla molekula LNP023 testována na inhibici lidského FB a formace MAC. Výsledky ukázaly, že LNP023 je vysoce účinný inhibitor aktivity FB a vzniku MAC. Dále byla *in vitro* testována specifita molekuly směrem k lektinové a klasické cestě, stejně jako na panelu serinových proteáz. Při koncentracích < 10 μM nebyla pozorována jakákoliv inhibice komplementových cest a žádný signifikantní efekt na proteázy, což svědčí pro vysokou specifitu. Součástí *in vitro* testování byla i modelace PNH – test, zda LNP023 dokáže zabránit lýze erytrocytů od pacientů s PNH. Výsledky ukázaly, že LNP023 brání jak intravaskulární, tak i extravaskulární hemolýze [1,2].

Při testování *in vivo* na myším modelu došlo po intraperitoneálním podání lipopolysacharidu (LPS) k výrazné aktivaci alternativní cesty (měřeno vzestupem hodnot C3d/iC3b v plazmě). Perorální podání LNP023 (30 mg/kg) 3,5 hodiny po LPS vedlo k plné inhibici aktivace komplementu v plazmě po dobu osmi hodin. Inhibice byla dávkově závislá a odpovídala farmakokinetickému profilu látky [1,2].

Ve studii fáze II bylo primárním cílovým ukazatelem zhodnocení účinku LNP023 na zmírnění chronické hemolýzy u pacientů s PNH při podávání v kombinaci se standardní léčbou (ekulizumabem) pomocí měření poklesu koncentrace laktátdehydrogenázy (LDH). U všech pacientů se do čtvrtého týdne normalizovaly jak hodnoty LDH, tak hodnoty hemoglobinu i počty retikulocytů [4].

Jednoramenná nezaslepená klinická studie fáze III APPOINT zkoumala účinnost a bezpečnost iptakopanu u pacientů naivních k antikomplementové terapii. Vstupní průměrná hodnota hemoglobinu 8,16 g/dl se do 48. týdne zvýšila na 13,24 g/dl [5].

Klinická studie fáze III APPLY zkoumala účinnost a bezpečnost iptakopanu u pacientů s anémií navzdory užívání anti-C5 terapie. Pacienti byli randomizováni k pokračování anti-C5 terapie nebo k podávání iptakopanu a ve 24. týdnu byl nemocným v rameni s anti-C5 léčbou nabídnut switch na léčbu iptakopanem. Adjustovaná průměrná změna koncentrace hemoglobinu ve 48. týdnu oproti vstupní hodnotě činila +3,35 (95% interval spolehlivosti [CI] 3,04–3,67) ve skupině s iptakopanem a +3,36 (95% CI 2,94–3,79) ve skupině, která z anti-C5 terapie na léčbu iptakopanem přešla později. Adjustovaný průměrný rozdíl změny koncentrace hemoglobinu mezi 48. a 24. týdnem činil –0,41 (95% CI –0,80 až –0,01) ve skupině s kontinuálním podáváním iptakopanu a +3,02 (95% CI 2,49–3,56) ve skupině s anti-C5 terapií s následným switchem [6].

Kazuistika

V závěru přednášky představil primář Gumulec kazuistiku pacientky léčené iptakopanem v rámci klinické studie. U ženy (nar. 1959) byla v roce 1999 diagnostikována klasická PNH s vysokou aktivitou nemoci. Onemocnění se projevovalo chronickou, převážně intravaskulární hemolýzou s akutními atakami s opakovanou anemizací, nevolností, odynofagií, bolestmi břicha, ikterem a hemoglobinurií a sekundární sideropenií. Pacientka byla léčena prednisonem a transfuzemi doplněnými



FABHALTA[®]

iptakopan



**PERORALNÍ
MONOTERAPIE
PAROXYSMÁLNÍ NOČNÍ
HEMOGLOBINURIE¹**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

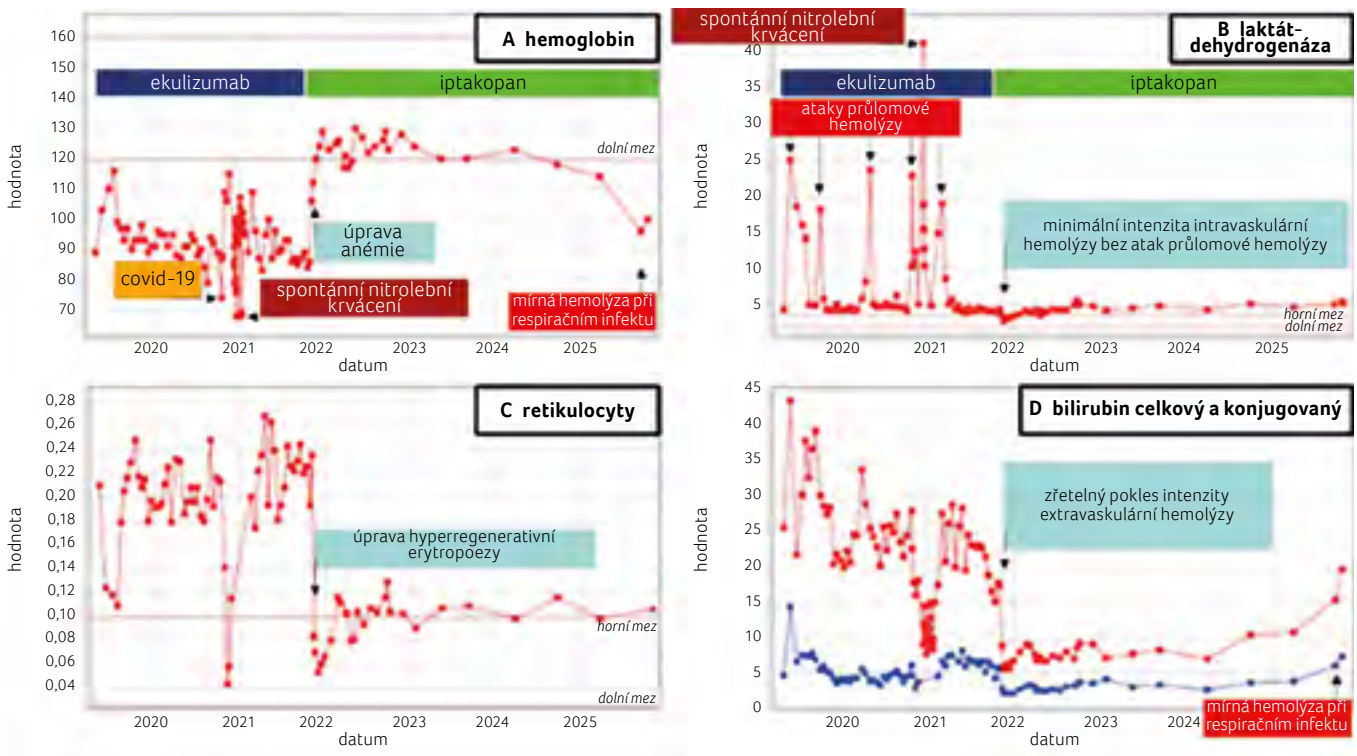
Zkrácená informace o léčivém přípravku • **FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky** • **Složení:** Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu. **Indikace:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii. * K léčbě dospělých pacientů s glomerulopatií C3 složky komplementu (C3G) v kombinaci s inhibítorem renin-angiotenzinového systému (RAS) nebo u pacientů s intolerancí inhibitoru RAS nebo u kterých je inhibitor RAS kontraindikován. * **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 200 mg užívaná perorálně dvakrát denně. Zdravotničtí pracovníci musí pacienty poučit o důležitosti dodržování dávkovacího schématu. U pacientů s PNH je to důležité kvůli minimalizaci rizika hemolýzy. Použití iptakopanu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti, kteří nejsou v současné době očkováni proti bakteriím *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, pokud riziko odkladu léčby nepřeváží riziko vzniku infekce způsobené těmito opouzdřenými bakteriemi. Pacienti s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterií *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* typu B, při zahájení léčby. **Zvláštní upozornění/opatření:** Použití inhibitorů komplementu, jako je iptakopan, může predisponovat jedince k závažným, život ohrožujícím nebo fatálním infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi. Aby se snížilo riziko infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti opouzdřeným bakteriím, včetně bakterií *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Zároveň se doporučuje očkovat pacienty proti bakterií *Haemophilus influenzae* typu B, pokud je vakcína dostupná. Vakcíny mají být podány nejméně 2 týdny před podáním první dávky iptakopanu. Pokud musí být léčba zahájena před vakcinací, pacienti mají být očkováni co nejdříve a je třeba jim poskytnout antibakteriální profylaxi do 2 týdnů po podání vakcíny. Pacienti mají být informováni a sledováni s ohledem na časné známky a příznaky závažné infekce a mají být okamžitě vyšetřeni a léčeni, pokud existuje podezření na infekci. Pacienti s PNH mají být pravidelně sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin laktátdehydrogenázy. Pokud musí být léčba ukončena, mají být pacienti s PNH pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy po dobu nejméně 2 týdnů po poslední dávce. Pokud dojde po vysazení iptakopanu k hemolýze, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby. * Pacienti s C3G léčení imunosupresivou mohou při léčbě iptakopaniem vykazovat mírné snížení proteinurie, což je u těchto pacientů pravděpodobně spojeno s povahou C3G, která je víc rezistentní na léčbu. * Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek FABHALTA, se musí ujistit, že obdrželi a jsou obeznámeni s edukačními materiály pro lékaře. **Interakce:** Současné podávání iptakopanu se silnými induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP a OATP1B1/3 se nedoporučuje vzhledem k možné snížené účinnosti iptakopanu. Opatrnosti je třeba v případech, že je vyžadováno současné podávání iptakopanu se senzitivními substráty CYP2C8 a CYP3A4, zejména u těch s úzkým terapeutickým indexem. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání iptakopanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Použití iptakopanu u těhotných žen nebo žen, které plánují otěhotnět, je možné zvážit pouze na základě pečlivého posouzení rizika a přínosů, pokud je to nezbytné. Není známo, zda se iptakopan vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, průjem. Časté: Infekce močových cest, bronchitida, * pneumokoková infekce *, snížený počet trombocytů, závrať, bolest břicha, nauzea, artralgie. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Balení obsahuje 56 tvrdých tobolek. **Registrační číslo:** EU/1/24/1802/002. **Datum registrace:** 17. 5. 2024. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.9.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Úhrada přípravku dosud nebyla stanovena. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC Fabhalta.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ/FA-11408221-1/11/2025

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine



GRAF 1A–D Vývoj hodnot hemoglobinu, laktátdehydrogenázy, retikulocytů a celkového a konjugovaného bilirubinu při zahájení léčby iptakopanem u sledované pacientky; podle [7] – prezentace J. Gumulce.

v případech potřeby substitucí železa. V roce 2015 došlo k progresi aktivity nemoci s hodnotami LDH v rozmezí 28,6–47,4 $\mu\text{kat/l}$, hemoglobinu 73–100 g/l, větší četností akutních atak a narůstající závislostí na transfuzích. PNH klon: erythrocyty typu II 2,5...3,3 %, erythrocyty typu III 28,0...38,5 %, granulocyty 82...85 %, monocyty 77...81 %. Opakovaně byla odmítnuta úhrada terapie inhibítorem komplementu. V roce 2017 prodělala pacientka těžkou hemolytickou ataku a byla u ní zahájena léčba ekulizumabem z vitální indikace. Klinické projevy odezněly, ale přetrvávala výrazná hyperregenerativní erythropoeza, objevilo se spontánní nitrolební krvácení a ataky průlomové hemolýzy. V závěru roku 2021 byla u ženy v rámci klinické

Literatura

- [1] Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 7926–7931.
- [2] Mainolfi N, Ehara T, Karki RG, et al. Discovery of 4-((2S,4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic Acid (LNP023), a Factor B Inhibitor Specifically Designed To Be Applicable to Treating a Diverse Array of Complement Mediated Diseases. *J Med Chem* 2020; 63: 5697–5722.
- [3] Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, et al. Complement Factor H Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration. *Science* 2005; 308: 421–424.
- [4] Risitano AM, Röth A, Soret J, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet* 2021; 8: E344–E354.
- [5] Risitano AM, et al. EBMT. Glasgow, UK, 14–17 April 2024; abstract A133.
- [6] Risitano AM, et al. ASH 2023; oral 571.
- [7] Gumulec J. Kazuistika pacientky s paroxysmální noční hemoglobinurií léčené iptakopanem. Prezentace, Klinika hematologie FN Ostrava. Nezveřejněná data.
- [8] SPC Fabhalta. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_cs.pdf

studie zahájena léčba iptakopanem, po jejímž začátku bylo pozorováno vymizení známek extravaskulární hemolýzy, úprava anémie i hyperregenerativní erythropoezy, vymizení dalších epizod průlomové hemolýzy a celková stabilizace klinického stavu pacientky (graf 1A–D) [7].

Iptakopan (Fabhalta) je indikován jako perorální monoterapie k léčbě dospělých pacientů s PNH, kteří mají hemolytickou anémii [8]. Ve studiích fáze III (APPOINT, APPLY) byla u daných pacientů terapie iptakopanem spojena s kontrolou intravaskulární i extravaskulární hemolýzy, zlepšením laboratorních markerů onemocnění a pacientem hlášených parametrů kvality života.

Ph negativní MPN – když symptomy přestanou být tématem



Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., z Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno se zaměřil na dvě onemocnění ze skupiny Ph negativních myeloproliferativních neoplazií (MPN) – pravou polycytemii (PV) a primární myelofibrózu (PMF).

Polycythaemia vera

Přednášející nejprve předeslal, že v této oblasti není situace už z povahy onemocnění a z hlediska léčebných úspěchů tak dobrá jako u chronické leukemie. Polycythaemia vera (pravá polycytemie, PV) je provázána zvýšeným rizikem vzniku trombotických příhod a dlouhodobými komplikacemi. Z konstitučních symptomů převažují únava, inaktivita, pruritus, noční pocení, bolesti kloubů, bolesti svalů. Mikrovasikulární komplikace zahrnují např. erytromelalgie, bolesti hlavy nebo parestezie. Z trombotických rizik jsou u pacientů zaznamenávány jak arteriální, tak venózní příhody. Dlouhodobé komplikace se objevují v podobě splenomegalie, Buddova–Chiariho syndromu či progresu do myelofibrózy (MF), myelodysplastického syndromu (MDS) nebo akutní myeloidní leukemie (AML) [1–8].

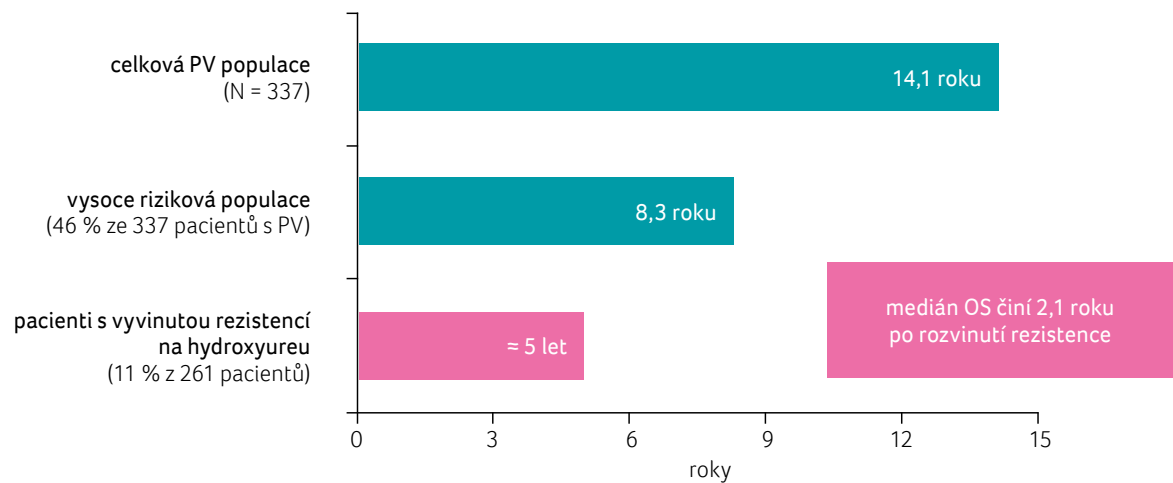
Pacienti s PV jsou zpravidla diagnostikováni už ve vysokém riziku, které je spojeno s velmi špatnými výsledky přežití. Data z reálné praxe ukazují, že velká část těchto nemocných je diagnostikována ve vyšším věku (> 60 let) a že část z nich už prodělala i nějakou tromboembolickou příhodu. To s sebou přináší nejen horší výsledky celkového přežití, ale také horší

léčebné výsledky. Pacienti léčení pro PV, kteří spadají do kategorie vyššího věku nebo prodělali trombotickou příhodu, mají významně nižší medián celkového přežití (**graf 1**) [6,9–13].

Pacienti s PV léčení hydroxyureou (HU) mohou mít i nadále nekontrolovaný hematokrit a přetrvávající myeloproliferaci. Více než 40 % pacientů léčených HU zůstává symptomatických (únavou trpí 22 %, pruritem téměř 9 %, bolestí hlavy 7 %). Léčba HU není schopna kontrolovat hematokrit u řady nemocných, u více než 40 % pacientů zůstávají vysoké počty leukocytů, u téměř 50 % vysoké počty trombocytů. Celkově není zajištěna dostatečná léčebná odpověď u přibližně poloviny nemocných a léčbu HU provází riziko progresu do MF, AML [1,10,14].

Alelická nálož mutace $JAK2^{V617F}$ vyšší než 50 % je rovněž spojena s nepříznivou prognózou. U pacientů hrozí progresu onemocnění, transformace do MF a riziko cévních příhod. Zároveň narůstá mortalita, jejíž riziko je u pacientů s alelickou náloží přesahující 75 % devětkrát vyšší. Alelická nálož mutace $JAK2^{V617F}$ tedy představuje jeden z významných faktorů, který svědčí o aktivitě onemocnění, a je třeba se zaměřit na její snížení [8,15–18].





GRAF 1 Medián celkového přežití u pacientů s pravou polycytemií; podle [6,10] – Tefferi, et al., 2013; Alvarez-Larrán, et al., 2012.

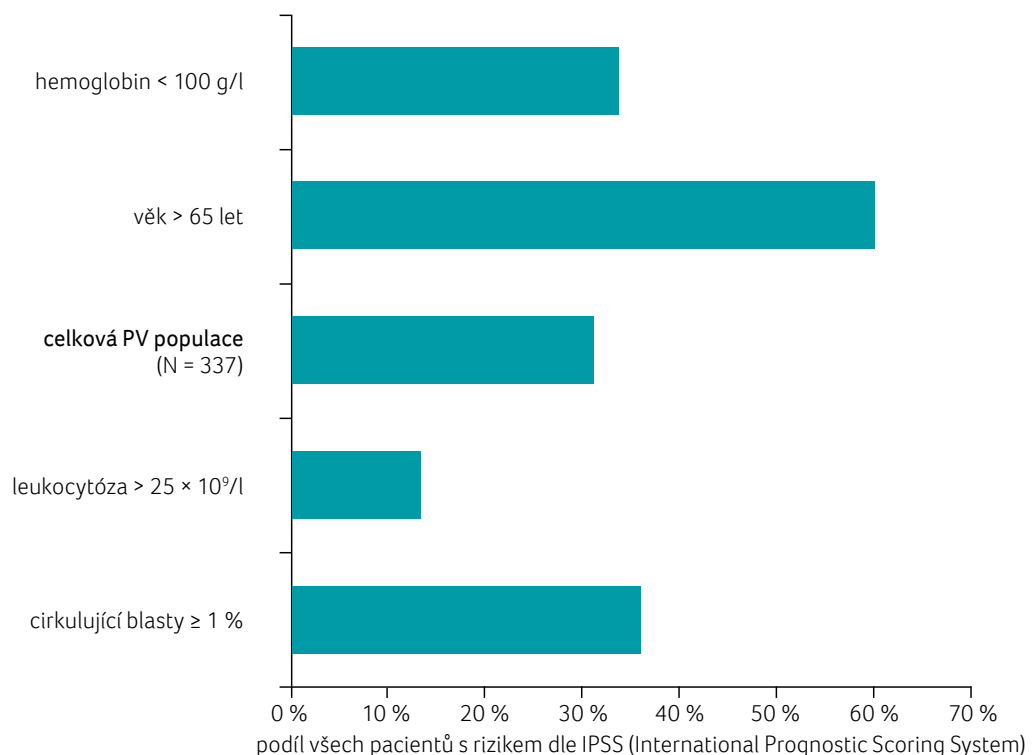
N – počet pacientů; PV – polycythaemia vera; OS – celkové přežití

Pro terapii PV u nemocných s dřívější neúspěšnou terapií HU jsou k dispozici inhibitory Janus kinázy 2 (JAK2). V případě ruxolitinibu prokázala studie fáze III, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2015, že ruxolitinib má pozitivní efekt na velikost sleziny, hodnotu hematokritu a na symptomy onemocnění ve srovnání s běžně dostupnou terapií. Efekt přetrvává při léčbě ruxolitinibem dlouhodobě. Primárním cílovým komplexním ukazatelem byla doba do události definované jako tromboembolické příhody, krvácení, transformace nemoci, úmrtí. Ruxolitinib snížil oproti kontrolní skupině s nejlepší běžně dostupnou léčbou riziko vzniku události (tromboembolické příhody, krvácení, transformace nemoci, úmrtí). Ruxolitinib také pozitivně ovlivňuje dosažení molekulární odpovědi a je pozorováno pozvolné snižování alelické nálože [19–24].

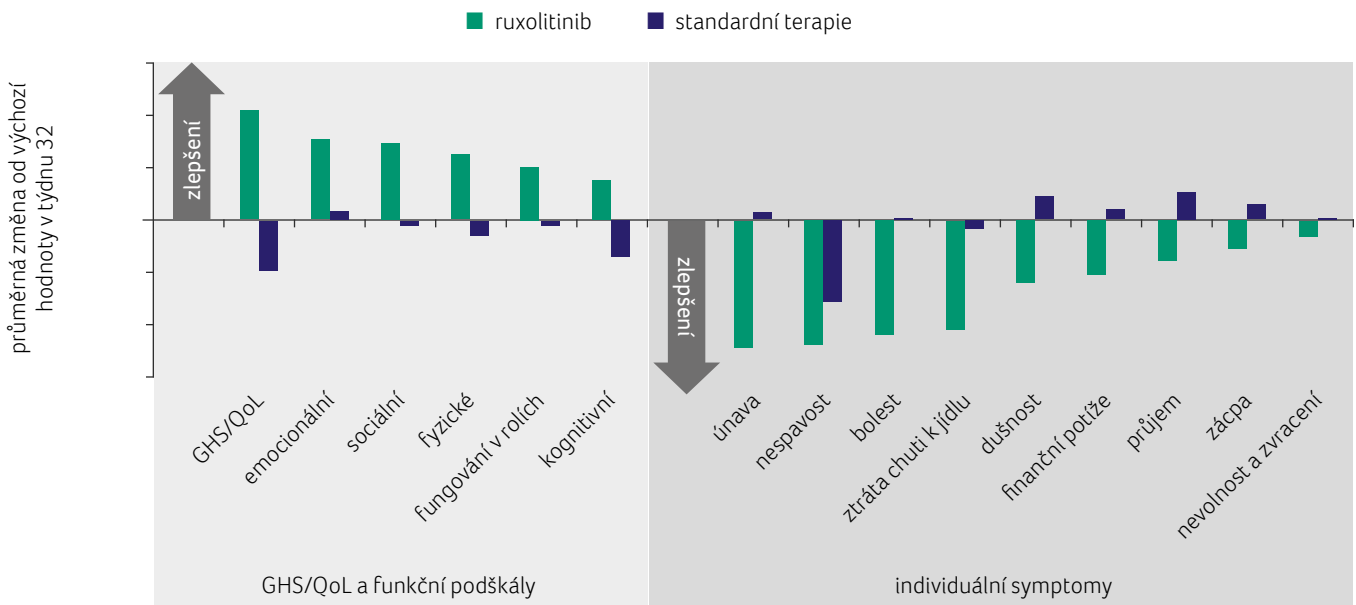
Primární myelofibróza

Symptomy jsou u pacientů velice důležité stran prognózy. U onemocnění primární myelofibrózou (PMF) je jejich zmírnění nutné a jsou zahrnuty i do prognostických systémů PMF (International Prognostic Scoring System, IPSS) [25]. IPSS zahrnuje data z běžné praxe o tom, kdy jsou nemocní diagnostikováni, jaké mají symptomy a jaké rizikové faktory (graf 2) [26].

Splenomegalie a konstituční symptomy zhoršují kvalitu života a představují výrazný negativní prognostický faktor. Větší objem sleziny ve výchozím stavu je spojen s vyšším rizikem úmrtí – na každých dalších 5 dl objemu sleziny ve výchozím stavu je 1,14krát vyšší riziko úmrtí [27]. Konstituční symptomy mají vliv na prognózu při diagnóze i v průběhu času [28–31]. Celkové přežití pacientů se výrazně snižuje s délkou



GRAF 2 Rizikové faktory dle IPSS; podle [26] – Mora, et al., 2024.



GRAF 3 Kvalita života pacientů s PV při léčbě ruxolitinibem oproti standardní terapii; podle [43] – Mesa, et al., 2016.

GHS – celkový zdravotní stav; PV – polycythaemia vera; QoL – kvalita života

nemoci a vyšším vstupním prognostickým rizikem ve srovnání s vrstevníky bez tohoto onemocnění. Medián celkového přežití u skupiny pacientů s vysokým rizikem je pouze 2,3 roku [28]. „Je zde tedy velký prostor pro to, abychom odstraněním symptomů, splenomegalie a snížením alelické nálože prodloužili přežití těchto nemocných,“ upozornil profesor Doubek.

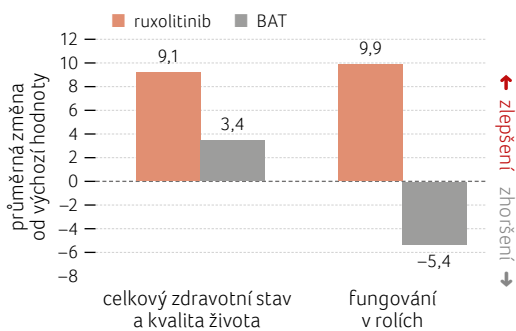
Také u tohoto onemocnění byl prokázán efekt ruxolitinibu na redukcii objemu sleziny a zmírnění symptomů oproti placebo. Signifikantně vyšší podíl pacientů léčených ruxolitinibem dosáhl $\geq 35\%$ zmenšení objemu sleziny v porovnání s pacienty v placebové skupině. Ruxolitinib měl rovněž vliv na zmírnění symptomů od výchozího stavu už do 24. týdne v porovnání s pacienty ve skupině s placebem. K těmto symptomům patřily např. abdominální diskomfort, časná sytost, noční pocení, pruritus, bolest kostí nebo svalů [32,33]. Účinnost ruxolitinibu se odráží i v celkovém přežití, kdy pacienti léčení tímto přípravkem dosahují ve srovnání s kontrolní skupinou jeho delšího mediánu. Prokázaly to klinické stu-

die COMFORT a v souladu s nimi jsou i výsledky real-world studie ERNEST [32,34,35]. Čím dříve je léčba ruxolitinibem zahájena, tím vyšší je její účinnost a lepší přežití pacientů, jak doložila spojená analýza studií COMFORT. Pokud se s léčbou začne v době kratší než 12 měsíců od diagnózy, zvyšuje se pravděpodobnost celkového přežití. Řada nemocných sice nemůže užívat plnou dávku léku kvůli výskytu nežádoucích účinků, ale jedním z cílů léčby PMF je snaha o dosažení co nejvyšší maximální tolerované dávky ruxolitinibu, neboť s její výší stoupá efekt terapie [34,36–38].

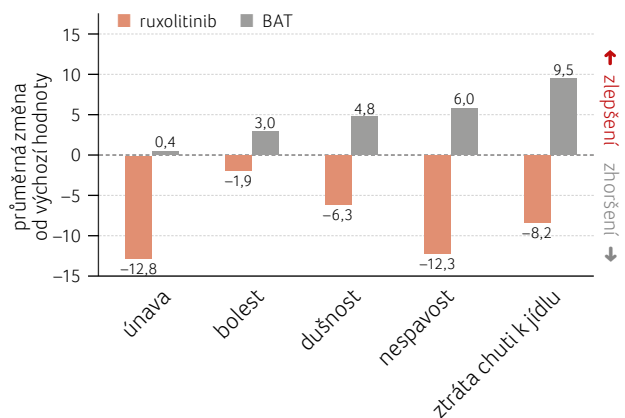
Kvalita života pacientů s PV a PMF

Pravá polycytemie i primární myelofibróza jsou spojeny se zhoršenou kvalitou života. Více než dvě třetiny pacientů s PV i lékařů považují symptomy za jeden z významných faktorů ovlivňujících kvalitu života [39–41]. Výrazný vliv na kvalitu života je referován také u pacientů s PMF, kdy nejvíce obtěžujícími příznaky jsou únava, deprese a neaktivita [42]. U obou

A modelová skóre EORTC QLQ-C30



B symptomová skóre EORTC QLQ-C30



GRAF 4A, B Kvalita života pacientů s primární myelofibrózou při léčbě ruxolitinibem oproti nejlepší dostupné terapii; podle [44] – Harrison, et al., 2012.

BAT – nejlepší dostupná péče; EORTC QLQ-C30 – European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30

těchto onemocnění měl ruxolitinib vliv na zlepšení kvality života pacientů. V případě PV byla porovnávána terapie ruxolitinibem oproti standardní terapii (graf 3) [43]. Ve studii COMFORT-II měli pacienti léčení ruxolitinibem ve 48. týdnu sledování lepší kvalitu života ve srovnání s pacienty léčenými nejlepší dostupnou terapií (graf 4A, B) [44].

Shrnutí

Riziko tromboembolických komplikací je u pravé polycytemie i myelofibrózy často zvýšeno již při stanovení diagnózy a léčba hydroxyureou často nevede k potřebnému poklesu rizika, zmírnění symptomů a snížení alecké zátěže. Ruxolitinib

u PV zmírňuje symptomy, normalizuje hematokrit, zvyšuje možnost dosažení molekulární odpovědi a prodlužuje přežití bez příhody. Myelofibróza je život ohrožující onemocnění s výraznými symptomy, u kterého se celkové přežití pacientů výrazně snižuje s délkou nemoci a vyšším vstupním prognostickým rizikem. Ruxolitinib u PMF zmenšuje slezinu, zmírňuje symptomy a prodlužuje přežití pacientů. K optimalizaci benefitu dochází při včasné zahájení léčby a vyšších dávkách.

Polycythaemia vera i primární myelofibróza výrazně zhoršují kvalitu života pacientů. Specifické nástroje pro hodnocení kvality života prokázaly prospěch z léčby ruxolitinibem i v tomto parametru důležitém pro celkovou úspěšnost terapie.

Literatura

- Geyer H, Scherber R, Kosiorek H, et al. Symptomatic Profiles of Patients With Polycythemia Vera: Implications of Inadequately Controlled Disease. *J Clin Oncol* 2016; 34: 151–159.
- Geyer H, Scherber R, Dueck A, et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood* 2014; 123: 3803–3810.
- Cuthbert D, Stein BL. Polycythemia Vera-Associated Complications: Pathogenesis, Clinical Manifestations, And Effects On Outcomes. *J Blood Med* 2019; 10: 359–371.
- Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 441–454.
- Griesshammer M, Kiladjian J-J, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol* 2019; 98: 1071–1082.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013; 27: 1874–1881.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105: 2664–2670.
- Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010; 24: 1574–1579.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29: 761–770.
- Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012; 119: 1363–1369.
- Jentsch-Ullrich K, Eberhardt J, Zeremski V, et al. Characteristics and treatment of polycythemia vera patients in clinical practice: a multi-center chart review on 1476 individuals in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2041–2049.
- Chen F, et al. BSH 2021. Oral BSH2021-OR-027.
- Pemmaraju N, et al. *Blood* 2020; 136(Suppl 1): 9–10. ASH 2020. Poster 3458.
- Graham A, et al. *Value Health* 2015; 18: A436.
- Loscocco G, Guglielmelli P, Mannarelli C, et al. A JAK2V617F Variant Allele Frequency Greater Than 50% Identifies Patients with Polycythemia Vera at High Risk for Venous Thrombosis. *Blood* 2021; 138(Suppl 1): 237.
- Zhang Y, Zhou Y, Wang Y, et al. Thrombosis among 1537 patients with JAK2V617F -mutated myeloproliferative neoplasms: Risk factors and development of a predictive model. *Cancer Med* 2020; 9: 2096–2105.
- Soudet S, Le Roy G, Cadet E, et al. JAK2 allele burden is correlated with a risk of venous but not arterial thrombosis. *Thromb Res* 2022; 211: 1–5.
- Kandula Z, Janowski M, Więckowska M, et al. JAK2V617F variant allele frequency, non-driver mutations, single-nucleotide variants and polycythemia vera outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 4789–4803.
- Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med* 2015; 372: 426–435.
- Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Haematol* 2022; 9: e480–489.
- Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 88–99.
- Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3534–3544.
- Harrison CN, et al. ASH 2023. San Diego, CA. Poster 4553.
- Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol* 2017; 96: 1113–1120.
- Mascarenhas J, Gleitz HFE, Chifotides HT, et al. Biological drivers of clinical phenotype in myelofibrosis. *Leukemia* 2023; 37: 255–264.
- Mora B, Bucelli C, Cattaneo D, et al. Prognostic and Predictive Models in Myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2024; 19: 223–235.
- Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian J-J, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015; 100: 1139–1145.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–1708.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 392–397.
- Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018; 36: 310–318.
- SPC Jakavi. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_cs.pdf
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 799–807.
- Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 156.
- Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv* 2022; 6: 373–375.
- Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, et al. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol* 2023; 16: 82.
- Verstovsek S, Gotlib J, Gupta V, et al. Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes. *Oncotargets Ther* 2013; 7: 13–21.
- Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M, et al. Durability of spleen response affects the outcome of ruxolitinib-treated patients with myelofibrosis: Results from a multicentre study on 284 patients. *Leuk Res* 2018; 74: 86–88.
- Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 2017; 96: 1653–1665.
- Saydam G, et al. *Leuk Res* 2019; 85(Suppl 1). Abstract PP-58.
- Xiao Z, et al. EHA 2019. Poster PF681.
- Mesa R, Miller CB, Thyne M, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer* 2016; 16: 167.
- Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian J-J, et al. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol* 2016; 97: 192–200.
- Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 787–798.

**HRAZENO
MF a akutní
GvHD^{7,8}**

ROZŠÍŘENO
Léčba akutní GvHD
u dětí¹

...když chcete Vaše pacienty vrátit do života. Nečekejte.¹⁻⁶

Zkrácená informace | JAKAVI 5 mg tablety | JAKAVI 15 mg tablety | JAKAVI 20 mg tablety

Složení: Léčivá látka: ruxolitinib 5 mg, 15 mg nebo 20 mg. **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 polycytemie (polycythaemia vera – PV): Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytemií, kteří jsou rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerují. Reakce štepů proti hostiteli (GvHD): Akutní GvHD – Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů s akutní reakcí štepů proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1). Chronická GvHD – Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s chronickou reakcí štepů proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1). **Dávkování:** Před zahájením léčby přípravkem Jakavi musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů má být vyšetřen každé 2 až 4 týdny do stabilizace dávek přípravku Jakavi a dále pak dle klinické indikace. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u myelofibrózy je založena na počtu trombocytů (viz úplná informace o přípravku – bod 4.2, tabulka 1). Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pacientů s PV je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u akutní a chronické GvHD je založena na věku (viz úplná informace o přípravku – bod 4.2, tabulky 2 a 3). Myelofibróza a pravá polycytemie – Léčba má být přerušena při poklesu trombocytů na méně než $50 \times 10^9/l$ nebo při poklesu absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5 \times 10^9/l$. Při PV má být léčba také přerušena, pokud je hladina hemoglobinu pod 8 g/dl. Při PV se má také zvážit snížení dávky, pokud hladina hemoglobinu klesne pod 12 g/dl, a snížení dávky se doporučuje, pokud hladina klesne pod 10 g/dl. **Reakce štepů 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. U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat přípravek Jakavi v dávce 5 mg jednou denně, je třeba léčbu přerušit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Léhotenství a kojení:** **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anémie a neutropenie. Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než $50 \times 10^9/l$ nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5 \times 10^9/l$. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce, léčba nemá být zahájována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta. V případě výskytu časných příznaků infekce herpes zoster se doporučuje co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce. Před zahájením léčby by mělo být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. Pokud je podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli Jakavi užívat. Je doporučeno pravidelné sledování hladiny lipidů v séru a případná léčba dyslipidémie. Opatnost je třeba 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. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření. **Interakce:** Při společném užití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. bocoprevir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, neflavin, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %. Při společném užití s duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Při společném užití s induktory CYP3A4 (např. avasimil, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mají být pacienti pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pokud pacient po užití přípravku Jakavi pozoruje závratě, má se vyhnout řízení a obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce močových cest, herpes zoster, pneumonie, anémie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení), nárůst tělesné hmotnosti, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, zvýšená hladina lipidy, zácpa, závratě, bolest hlavy, zvýšená hladina ALI, zvýšená hladina AST, hypertenze, CMV infekce, pancytopenie, zvýšená hladina amylázy, nauzea, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšení kreatininu v krvi. Časté: sepsis, flatulence, BK virová infekce. **Další nežádoucí účinky** – viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 56 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Jakavi 5 mg – EU/1/12/773/008, Jakavi 15 mg – EU/1/12/773/011. **Datum registrace:** 23. 8. 2012. **Datum poslední revize textu SPC:** 20. 6. 2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku JAKAVI[®], datum poslední revize 20. 6. 2025, www.sukl.gov.cz. 2. Mesa RA, Gottlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. 3. Verstovsek S, Gottlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(11):156. 4. Kiladjian JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237. 5. Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. 6. Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. 7. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html 8. <https://sukl.gov.cz/prumysl/leci/a-ceny-a-uhrady/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotního-pojisteni/?%3Ar1963A-page=1>.



Reimagining medicine, together.

Novartis s. r. o.
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111,
www.novartis.cz
info.cz@novartis.com