

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДЖАКАВИ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002028

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Джакави®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:
руксолитиниб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки

СОСТАВ:

1 таблетка содержит:

действующее вещество – руксолитиниба фосфат 6,60/19,80/26,40 мг (соответствует руксолитинибу основанию 5/15/20 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (PH 102); карбоксиметилкрахмал натрия (тип А); гипролоза; повидон К-30; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат.

ОПИСАНИЕ:

Таблетки 5 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета без фаски. На одной стороне нанесена гравировка «L5», на другой – «NVR»

Таблетки 15 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета без фаски. На одной стороне нанесена гравировка «L15», на другой – «NVR»

Таблетки 20 мг:

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета без фаски. На одной стороне нанесена гравировка «L20», на другой – «NVR»

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, ингибитор протеинкиназы.

Код АТХ: L01EJ01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK-киназ (Janus Associated Kinases - JAKs) JAK1 и JAK2. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных

цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопозе и функции иммунной системы. Активированные JAK-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют STAT-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAK-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток.

Миелофиброз и истинная полицитемия – миелопролиферативные заболевания, связанные с дисрегуляцией сигнального пути JAK1 и JAK2. Как полагают, основой дисрегуляции является высокий уровень циркулирующих цитокинов, которые активируют путь JAK-STAT, приводя к патологическим функциональным мутациям, таким, как JAK2V617F, и к подавлению отрицательных регуляторных механизмов. У пациентов с миелофиброзом обнаруживается дисрегуляция JAK сигнального пути, независимо от наличия мутации JAK2V617F. Активирующие мутации сигнального пути JAK2 (V617F или экзона 12) обнаруживаются у >95% пациентов с истинной полицитемией.

Руксолитиниб подавляет проведение сигнала JAK-STAT и клеточную пролиферацию в цитокин-зависимых онкогематологических моделях, а также в Ba/F3 цитокин-независимых клетках (за счет экспрессии мутантного JAK2V617F белка) со значением 50%-ой ингибирующей концентрации (IC₅₀) в диапазоне 80-320 нмоль. В исследованиях у JAK2V617F-позитивных животных онкогематологических моделей при применении руксолитиниба внутрь в дозах, не вызывавших эффектов миелосупрессии, предотвращалось развитие спленомегалии, избирательно уменьшалось количество JAK2V617F-мутантных клеток селезенки и концентрация циркулирующих цитокинов (например, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), что приводило к значительному увеличению продолжительности выживаемости.

Сигнальные пути JAK-STAT играют роль в регулировании развития, пролиферации и активации некоторых типов иммунных клеток, необходимых для патогенеза РТПХ (реакции «трансплантат против хозяина»). В исследованиях с участием животных моделей с острой РТПХ показано, что руксолитиниб при приеме внутрь вызывал снижение выработки воспалительных цитокинов и инфильтрацию иммунными клетками стенки толстой кишки.

Фармакодинамика

Руксолитиниб ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT3 в цельной крови как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с миелофиброзом или истинной полицитемией. Максимальное ингибирование фосфорилирования STAT3 руксолитинибом

достигалось через 2 часа после применения с восстановлением до исходного уровня через 8 часов у здоровых добровольцев и у пациентов с миелофиброзом, что указывает на отсутствие кумуляции как исходного вещества, так и его метаболитов.

Исходное повышение концентрации маркеров воспалительного процесса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ), наблюдающееся у пациентов с миелофиброзом, снижается после лечения руксолитинибом. У пациентов с миелофиброзом не отмечалось формирования резистентности к фармакодинамическим эффектам руксолитиниба. Аналогично у пациентов с истинной полицитемией наблюдалось исходное повышение концентрации маркеров воспалительного процесса, снижавшейся после лечения руксолитинибом.

В клиническом исследовании не отмечалось удлинения QT/QTc интервала при применении руксолитиниба однократно в супратерапевтических дозах (200 мг), что указывает на отсутствие влияния на реполяризацию миокарда.

Фармакокинетика

Абсорбция

Руксолитиниб относится к 1 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) с высокой проницаемостью, высокой растворимостью и быстрым растворением. В клинических исследованиях руксолитиниб быстро всасывался после приема внутрь со временем достижения максимальной концентрации (C_{max}) приблизительно 1 час. Всасывание руксолитиниба после его приема внутрь составляет 95% или более. Средняя C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг. При применении руксолитиниба одновременно с пищей с высоким содержанием жиров наблюдались клинически незначимые изменения фармакокинетики руксолитиниба: средняя C_{max} незначительно снижалась (24%), в то время как AUC практически не изменялась (повышалась на 4%).

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии составил 72 л у пациентов с миелофиброзом с межиндивидуальной вариабельностью 29,4% и 75 л у пациентов с истинной полицитемией, межиндивидуальная вариабельность у данных пациентов составила 22,6%.

В клинически значимых концентрациях связь руксолитиниба с белками *in vitro* (в основном с альбумином) составила приблизительно 97%. В исследовании у животных было показано, что руксолитиниб не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация/метаболизм

Руксолитиниб является субстратом изофермента CYP3A4. После приема препарата внутрь в крови циркулирует 60% руксолитиниба в неизмененном виде. В крови человека определены 2 основных активных метаболита руксолитиниба, составляющих 25% и 11% AUC. Фармакологическая активность руксолитиниба на 18% складывается из активности его метаболитов. В клинически значимых концентрациях руксолитиниб не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не является мощным индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Выведение

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба большая часть (74%) радиоактивности определялась в моче (выводилось почками), и 22% выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1% общего выведенного препарата. Период полувыведения руксолитиниба составляет приблизительно 3 часа.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

Фармакокинетика руксолитиниба изменяется пропорционально вводимым (однократно, многократно) дозам.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Влияние возраста, пола или расы

Не выявлено значительных различий в фармакокинетики руксолитиниба в зависимости от пола и расы. Клиренс руксолитиниба у пациентов с миелофиброзом составляет 17,7 л/ч у женщин и 22,1 л/ч у мужчин (межиндивидуальная вариабельность - 39%).

У пациентов с истинной полицитемией клиренс руксолитиниба составляет 12,7 л/ч (межиндивидуальная вариабельность - 42%); не выявлено влияния пола, возраста или расы на клиренс при приеме препарата внутрь.

Пациенты в возрасте ≤ 18 лет

Эффективность и безопасность препарата Джакави® у пациентов младше 18 лет не установлена.

Нарушение функции почек

AUC метаболитов руксолитиниба повышается с увеличением степени тяжести нарушения функции почек и достигает существенных значений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Руксолитиниб не выводится посредством диализа. Для пациентов с тяжелой и терминальной стадиями почечной недостаточности (КК (клиренс креатинина) менее 30 мл/мин) рекомендуется коррекция дозы руксолитиниба.

Нарушение функции печени

AUC руксолитиниба повышалась у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно на 87%, 28% и 65% по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, при этом отсутствует явная взаимосвязь со степенью тяжести нарушения функции печени, определяемой по шкале Чайлд-Пью. Конечный период полувыведения удлинен у пациентов с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами (4,1-5,0 часов и 2,8 часов соответственно). У пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией с нарушением функции печени рекомендуется снижение дозы руксолитиниба.

Вне зависимости от степени поражения печени у пациентов с РТПХ не выявлено влияние на параметры популяционной фармакокинетической модели.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Миелофиброз

Лечение взрослых пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии.

Полицитемия истинная

Лечение взрослых пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости.

Трансплантат против хозяина (РТПХ)

Лечение пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой реакцией «трансплантат против хозяина» с резистентностью к глюкокортикостероидам.

Лечение пациентов в возрасте 12 лет и старше с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» средней и тяжелой степени тяжести после неудачи одной или двух линий другой системной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к руксолитинибу или любому другому компоненту препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Возраст младше 18 лет при лечении миелофиброза и полицитемии истинной (при лечении реакции «трансплантат против хозяина» - менее 12 лет).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Джакави® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, в том числе, находящихся на гемодиализе или получающих процедуру гемодиализа, у пациентов с нарушением функции печени, у

пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в стадии обострения, также у пациентов с тромбоцитопенией, анемией и нейтропенией, у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Джакави® одновременно с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Противопоказано применение препарата Джакави® в период беременности и грудного вскармливания.

Беременность

В репродуктивных исследованиях на крысах и кроликах были отмечены вызванные руксолитинибом явления эмбрио- и фетотоксичность. После пренатального воздействия наблюдалось увеличение постимплантационных потерь у кроликов и снижение массы тела плода у крыс и кроликов.

Лактация

В доклинических исследованиях было показано, что руксолитиниб и/или его метаболиты выделяются в молоко кормящих крыс, в частности, руксолитиниб и/или его метаболиты были обнаружены в молоке лактирующих животных в концентрациях, в 13 раз превышающих концентрацию в плазме крови матери. Неизвестно, выделяется ли руксолитиниб в грудное молоко у человека.

Контрацепция

В исследованиях у животных было показано, что руксолитиниб вреден для развивающегося плода.

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Джакави®.

Фертильность

Нет данных о влиянии руксолитиниба на фертильность у человека. В исследованиях у животных не выявлено влияния на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Джакави® принимают внутрь независимо от времени приема пищи.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® при лечении пациентов с миелофиброзом зависит от количества тромбоцитов и представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® при лечении пациентов с миелофиброзом

Количество тромбоцитов	Начальная доза
$>200 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в день
$100-200 \times 10^9/\text{л}$	15 мг 2 раза в день
50 - менее $100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в день

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® при лечении пациентов с истинной полицитемией и РТПХ составляет 10 мг 2 раза в день внутрь.

Подбор дозы

Доза препарата Джакави® корректируется на основании эффективности и безопасности проводимого лечения.

Если эффективность терапии оценивается как недостаточная, а показатели крови в норме, доза может быть увеличена максимум на 5 мг два раза в день, до максимальной дозы 25 мг два раза в день.

Начальную дозу не следует увеличивать в течение первых четырех недель лечения, а затем не чаще, чем с двухнедельными интервалами.

Лечение пациентов с миелофиброзом должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

После восстановления числа тромбоцитов и нейтрофилов выше указанных показателей, применение препарата Джакави® может быть возобновлено в дозе 5 мг 2 раза в день, возможно дальнейшее постепенное повышение дозы с тщательным контролем количества форменных элементов крови (см. Таблица 2).

Таблица 2. Миелофиброз: максимальная доза препарата Джакави® при возобновлении терапии после приостановления его применения вследствие тромбоцитопении (для пациентов с количеством тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более к началу терапии)

Количество тромбоцитов	Максимальная доза препарата Джакави® при возобновлении терапии
$125 \times 10^9/\text{л}$ и более	20 мг 2 раза в день
100 – менее $125 \times 10^9/\text{л}$	15 мг 2 раза в день
75 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в день в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 15 мг

	2 раза в день
50 – менее $75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в день в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 10 мг 2 раза в день
менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения

* При возобновлении применения препарата Джакави® следует начинать с дозы как минимум на 5 мг 2 раза в день ниже таковой, применявшейся до приостановления его применения.

Рекомендовано снижение дозы препарата при лечении пациентов с миелофиброзом при уменьшении числа тромбоцитов во избежание приостановления терапии вследствие развившейся тромбоцитопении (см. Таблица 3).

Таблица 3. Рекомендации по дозировке при тромбоцитопении при лечении пациентов с миелофиброзом

Количество тромбоцитов	Доза, применяемая до снижения количества тромбоцитов				
	25 мг 2 раза в день	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день
	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза
100 – менее $125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	Без изменений	Без изменений	Без изменений
75 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	Без изменений	Без изменений
50 – менее $75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день	Без изменений
менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения	Приостановление применения	Приостановление применения	Приостановление применения	Приостановление применения

Следует рассмотреть возможность снижения дозы при снижении концентрации гемоглобина в крови <120 г/л у пациентов с истинной полицитемией, при снижении концентрации гемоглобина в крови <100 г/л снижение дозы рекомендовано.

Лечение должно быть приостановлено при снижении концентрации гемоглобина в крови <80 г/л у пациентов с истинной полицитемией (см. Таблица 4).

Таблица 4. Снижение дозы у пациентов с истинной полицитемией

Концентрация гемоглобина и/или количество тромбоцитов	Рекомендуемая доза
Концентрация гемоглобина ≥ 120 г/л И количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л	Коррекции дозы не требуется.
Концентрация гемоглобина 100 - <120 г/л И количество тромбоцитов 75 - $<100 \times 10^9$ /л	Следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата, во избежание приостановления терапии вследствие развившейся анемии и тромбоцитопении.
Концентрация гемоглобина 80 - <100 г/л ИЛИ количество тромбоцитов 50 - $<75 \times 10^9$ /л	Снижение дозы на 5 мг 2 раза в день У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в день, рекомендовано снижение дозы до 5 мг 1 раз в день.
Концентрация гемоглобина <80 г/л ИЛИ количество тромбоцитов $<50 \times 10^9$ /л	Приостановление применения.

В случае терапевтической необходимости и, если количество тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с миелофиброзом или концентрация гемоглобина у пациентов с истинной полицитемией являются достаточными, доза препарата Джакави® может быть увеличена максимально на 5 мг 2 раза в день, вплоть до максимальной дозы 25 мг 2 раза в день.

Не следует увеличивать начальную дозу препарата в течение первых 4 недель лечения и затем не чаще, чем 1 раз в 2 недели.

Острая реакция «трансплантат против хозяина»

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® составляет 5 мг 2 раза в сутки внутрь. Если по прошествии 3 дней лечения абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и число тромбоцитов не снижаются на 50% или более по сравнению с первым днем применения препарата Джакави®, следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 10 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с ответом на терапию, которым по прошествии 6 месяцев лечения были отменены глюкокортикостероиды в терапевтических дозах, следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы препарата Джакави®. Дозу препарата следует уменьшать на один уровень приблизительно каждые 8 недель (с 10 мг 2 раза в сутки до 5 мг 2 раза в сутки, затем до 5 мг 1 раз в сутки). Если во время или после уменьшения дозы препарата Джакави® признаки и симптомы острой РТПХ появляются вновь, следует

рассмотреть возможность возобновления терапии.

Инструкции по коррекции дозы для пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина»

До начала терапии, каждые 2-4 недели вплоть до стабилизации дозы и далее по клиническим показаниям следует контролировать показатели клинического анализа крови, включая число тромбоцитов и АЧН, и уровень билирубина.

В случае нежелательных реакций дозу препарата Джакави® следует корректировать (см. Таблицу 5). Пациентам, получающим препарат Джакави® в дозе 10 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки; пациентам, получающим препарат Джакави® в дозе 5 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 1 раз в сутки. Если пациент не способен переносить препарат Джакави® в дозе 5 мг 1 раз в сутки, терапию препаратом следует прервать до тех пор, пока клинические и/или лабораторные показатели не восстановятся.

Таблица 5. Коррекция дозы в случае возникновения нежелательных реакций у пациентов с острой РТПХ

Лабораторный показатель	Рекомендации по дозированию
Клинически значимая тромбоцитопения после поддерживающих мероприятий	Уменьшить дозу на 1 уровень. После того как число тромбоцитов восстановится до предшествующих значений, дозу можно вновь увеличить до предыдущего уровня.
АЧН ниже $1 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с препаратом Джакави	Прекратить терапию препаратом Джакави до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей.
Повышение общего билирубина, в отсутствие РТПХ со стороны печени	$3,0 - 5,0 \times \text{ВГН}$: Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. $>5,0 - 10,0 \times \text{ВГН}$: Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до $< 1,5 \times \text{ВГН}$; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Общий билирубин $> 10,0 \times \text{ВГН}$: Прекратить

	терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до $< 1,5 \times \text{ВГН}$; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей.
Повышение общего билирубина, при наличии РТПХ со стороны печени	$> 3,0 \times \text{ВГН}$: Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® составляет 10 мг 2 раза в сутки внутрь.

У пациентов с ответом на терапию, которым по прошествии 6 месяцев лечения были отменены кортикостероиды в терапевтических дозах, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата Джакави®. Дозу следует уменьшать на один уровень приблизительно каждые 8 недель (с 10 мг 2 раза в сутки до 5 мг 2 раза в сутки, затем до 5 мг 1 раз в сутки). Если во время или после уменьшения дозы препарата Джакави® признаки и симптомы РТПХ появляются вновь, следует рассмотреть возможность возобновления терапии.

Инструкции по коррекции дозы для пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

До начала терапии, каждые 2-4 недели вплоть до стабилизации дозы и далее по клиническим показаниям следует контролировать показатели клинического анализа крови, включая число тромбоцитов и АЧН, и уровень билирубина.

В случае нежелательных реакций дозу препарата Джакави® следует корректировать (см. Таблица 6). Пациентам, получающим препарат Джакави® в дозе 10 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки; пациентам, получающим препарат Джакави® в дозе 5 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 1 раз в сутки. Если пациент не способен переносить препарат Джакави® в дозе 5 мг 1 раз в сутки, терапию препаратом следует прервать до тех пор, пока клинические и/или лабораторные показатели не восстановятся.

Таблица 6. *Коррекция дозы в случае возникновения нежелательных реакций у пациентов с хронической РТПХ*

Параметр	Рекомендации по дозированию
Число тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшить дозу препарата Джакави на 1 уровень. В случае восстановления в течение 7 дней дозу можно увеличить до начального уровня. Если в течение 7 дней число тромбоцитов не восстановилось, продолжать терапию в дозе, сниженной на 1 уровень.
<p>АЧН ниже $0,75 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с препаратом Джакави</p> <p>АЧН ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с препаратом Джакави</p>	<p>Уменьшить дозу препарата Джакави на 1 уровень; после восстановления возобновить терапию в дозе начального уровня.</p> <p>Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей. Если АЧН выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$, дозу можно увеличить до начального уровня.</p>
<p>Общий билирубин: $3,0 - 5,0 \times \text{ВГН}$</p> <p>Общий билирубин: $>5,0 - 10,0 \times \text{ВГН}$</p> <p>Общий билирубин: $> 10,0 \times \text{ВГН}$</p>	<p>Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. В случае восстановления в течение 14 дней, увеличить дозу на 1 уровень. Если в течение 14 дней билирубин не восстановился, продолжать терапию в дозе, сниженной на 1 уровень.</p> <p>Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не восстановится; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Если в течение 14 дней билирубин не восстановился, возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень, после восстановления.</p> <p>Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока билирубин не восстановится; после восстановления возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень. Если в течение 14 дней</p>

	билирубин не восстановился, окончательно отменить терапию.
Другие нежелательные реакции: Степень 3	Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. Окончательно отменить терапию.
Другие нежелательные реакции: Степень 4	

Максимальная доза препарата Джакави® составляет 25 мг 2 раза в день внутрь. В случае пропуска приема очередной дозы препарата, пациенту не следует принимать дополнительную дозу, следующую дозу необходимо принять в обычное предписанное время.

Лечение препаратом пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

Рекомендации по мониторингу

Подсчет форменных элементов крови: до начала лечения препаратом Джакави® должен быть произведен подсчет количества форменных элементов крови.

Абсолютное количество форменных элементов крови необходимо контролировать каждые 2-4 недели во время подбора дозы руксолитиниба и далее по клиническим показаниям.

Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или флуконазола

У пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, грейпфрутовый сок), или с двойными умеренными ингибиторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (например, флуконазол) у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и РТПХ, суточная доза препарата Джакави® должна быть снижена приблизительно на 50%, путем снижения суточной дозы, разделенной на 2 приема, или путем соответствующего снижения частоты приема до 1 раза в день (в случае, когда такой режим приема возможен). Следует избегать одновременного применения препарата с флуконазолом в дозе более 200 мг в день.

Рекомендован более частый контроль гематологических показателей и клинических признаков и симптомов, связанных с нежелательными реакциями на препарат Джакави®, в

начале одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. Таблица 7).

Таблица 7. Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4

Применение препарата Джакави® одновременно с мощными ингибиторами CYP3A4	Рекомендуемая коррекция дозы
<i>Начальная доза у пациентов с миелофиброзом и количеством тромбоцитов</i>	
100×10 ⁹ /л и более	10 мг 2 раза в день
50 – менее 100×10 ⁹ /л	5 мг 1 раз в день
<i>Начальная доза у пациентов с истинной полицитемией</i>	5 мг 2 раза в день
<i>У пациентов, принимающих препарат в дозе, установленной на основании безопасности и эффективности проводимого лечения</i>	
≥10 мг 2 раза в день	Снижение дозы на 50%
5 мг 2 раза в день	5 мг 1 раз в день
5 мг 1 раз в день	Следует прекратить применение мощных ингибиторов CYP3A4 или препарата Джакави® на время применения мощных ингибиторов CYP3A4

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с миелофиброзом и нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза, основанная на количестве тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Рекомендуемая начальная доза при лечении пациентов с истинной полицитемией и РТПХ и нарушением функции почек тяжелой степени составляет 5 мг 2 раза в день внутрь.

Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, получающих препарат Джакави®, следует тщательно наблюдать, при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций.

Имеются ограниченные данные по применению руксолитиниба у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе. У данной категории пациентов с миелофиброзом лечение следует начинать с приема однократной дозы 15 мг

или 20 мг (на основании количества тромбоцитов), с последующими однократными дозами, применяемыми только после каждой процедуры гемодиализа при тщательной оценке соотношения польза/риск.

У пациентов с истинной полицитемией и РТПХ и терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе лечение следует начинать с приема однократной дозы 10 мг после процедуры гемодиализа только в день ее проведения при тщательном контроле состояния и оценке соотношения польза/риск (см. Таблица 8).

Таблица 8. Рекомендуемая доза препарата Джсакави® у пациентов с нарушением функции почек

Степень тяжести нарушения функции почек	Количество тромбоцитов	Рекомендуемая начальная доза
Пациенты с миелофиброзом Средняя (КК 30-59 мл/мин) или Тяжелая (КК 15-29 мл/мин)	Более 150×10 ⁹ /л	Коррекции дозы не требуется
	100×10 ⁹ /л - 150×10 ⁹ /л	10 мг 2 раза в день
	50 – менее 100×10 ⁹ /л	5 мг 1 раз в день
	Менее 50×10 ⁹ /л	Приостановление применения
Пациенты с истинной полицитемией: Средняя (КК 30-59 мл/мин) или Тяжелая (КК 15-29 мл/мин)	Любое	5 мг 2 раза в день
Пациенты с острой РТПХ: Средняя (КК 30-59 мл/мин) или Тяжелая (КК 15-29 мл/мин)	Любое	5 мг 1 раз в день
Терминальная стадия почечной недостаточности с использованием гемодиализа (КК < 15 мл/мин)	Любое	10 мг 1 раз в день после процедуры гемодиализа

Пациенты с хронической РТПХ: Средняя (КК 30-59 мл/мин) или Тяжелая (КК 15-29 мл/мин)	Любое	5 мг 2 раза в день
Терминальная стадия почечной недостаточности с использованием гемодиализа (КК < 15 мл/мин)	Любое	10 мг 1 раз в день после процедуры гемодиализа

Нарушение функции печени

У пациентов с миелофиброзом с нарушением функции печени рекомендуемая начальная доза, основанная на количестве тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Рекомендованная начальная доза у пациентов с истинной полицитемией 5 мг 2 раза в день. При любой степени поражения печени не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с РТПХ, в т.ч. в случае с вовлечением печени в РТПХ. У пациентов с вовлечением печени в РТПХ и повышением общего билирубина >3,0x ВГН следует чаще проводить исследования крови на предмет токсического воздействия, возможно снижение на один «шаг» дозы. Пациентов с диагностированным нарушением функции печени тяжелой степени, получающих препарат Джакави®, следует тщательно наблюдать, при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций (см. Таблица 9).

Таблица 9. Рекомендуемая доза препарата Джакави® у пациентов с нарушением функции печени

Степень тяжести нарушения функции печени	Количество тромбоцитов	Рекомендуемая начальная доза
Пациенты с миелофиброзом: легкая, средняя или тяжелая (класс А, В или С по классификации Чайлд-Пью)	Более 150×10 ⁹ /л	Коррекции дозы не требуется
	100×10 ⁹ /л - 150×10 ⁹ /л	10 мг 2 раза в день
	50 – менее 100×10 ⁹ /л	5 мг 1 раз в день
	Менее 50×10 ⁹ /л	Приостановление применения
Пациенты с истинной полицитемией: легкая, средняя или тяжелая	Любое	5 мг 2 раза в день

Степень тяжести нарушения функции печени	Количество тромбоцитов	Рекомендуемая начальная доза
(класс А, В или С по классификации Чайлд-Пью)		

Пациенты в возрасте <18 лет

Безопасность и эффективность препарата Джакави® у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в возрасте <18 лет не установлена.

Не требуется коррекции дозы для пациентов с РТПХ в возрасте ≥12 лет, у пациентов <12 лет безопасность и эффективность препарата Джакави® не установлена.

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миелофиброз

Наиболее часто встречаемыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были тромбоцитопения и анемия. Гематологические НЛР (любой степени тяжести по СТСАЕ*) включали анемию (83,8%), тромбоцитопению (80,5%) и нейтропению (20,8%), которые носили дозозависимый характер.

Наиболее частыми негематологическими НЛР были кровоподтёки (33,3%), другие кровотечения (включая носовое кровотечение, кровотечение после процедуры и гематурию (24,3%) и головокружение (21,9%).

Наиболее часто встречающимися негематологическими нарушениями лабораторных показателей были: увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ, 40,7%), аспаратаминотрансферазы (АСТ, 31,5%) и гипертриглицеридемия (25,2%). Не отмечалось развитие гипертриглицеридемии степени 3-4, а также увеличения активности АСТ или АЛТ 4 степени тяжести (по СТСАЕ*).

При оценке долгосрочных данных по безопасности препарата у пациентов с миелофиброзом, которые получали терапию руксолитинибом, кумулятивная частота нежелательных явлений (НЯ) увеличилась пропорционально увеличению периода наблюдения. В результате анализа обновленных данных, прекращение лечения в результате развития НЛР потребовалось у 30,0% пациентов.

* – классификация степеней тяжести нежелательных явлений по классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, стандартные терминологические критерии оценки нежелательных явлений)

1 - легкая степень

2 - средняя степень

3 - тяжелая степень

4 - крайне тяжелая (жизнеугрожающая) степень

Истинная полицитемия

Наиболее часто встречаемыми НЛР являлись: анемия (61,8%) и увеличение активности АЛТ (45,3%).

Гематологические НЛР (любой степени тяжести по СТСАЕ) включали анемию (61,8%), тромбоцитопению (25,0%) и нейтропению (5,3%). Анемия или тромбоцитопения 3 или 4 стадии зарегистрированы у 2,9% и 2,6% пациентов соответственно.

Наиболее часто встречающимися негематологическими НЛР были: увеличение массы тела (20,3%), головокружение (19,4%) и головная боль (17,9%).

Наиболее часто встречающимися негематологическими нарушениями лабораторных показателей (любой степени тяжести) были: увеличение активности АСТ (42,6%) и АЛТ (45,3%), гиперхолестеринемия (34,7%). Вышеперечисленные НЛР были 1 или 2 степени тяжести, с единичным отмеченным случаем увеличения активности АСТ до степени 4.

С увеличением продолжительности воздействия препарата кумулятивная частота некоторых НЯ увеличилась, однако новых явлений зарегистрировано не было. При корректировке относительно времени воздействия препарата, частота НЯ была в целом сопоставима с данными, полученными на начальных стадиях клинических исследований.

Прекращение лечения вследствие развития НЛР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 19,4% пациентов.

Острая РТПХ

Наиболее часто встречаемыми НЛР являлись: тромбоцитопения (85,2%), анемия (75,0%) и нейтропения (65,1%).

Гематологические НЛР включали тромбоцитопению (85,2%), анемию (75,0%) и нейтропению (65,1%). Анемия степени тяжести 3 по СТСАЕ* встречалась у 47,7% пациентов, тромбоцитопения степени тяжести 3 и 4 – у 31,3% и 47,7% соответственно.

Наиболее часто встречающимися негематологическими НЛР были: цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) у 32,3%, сепсис у 25,4% и инфекции мочеполовых путей у 17,9% пациентов.

Наиболее часто встречающимися негематологическими нарушениями лабораторных показателей были: увеличение активности АЛТ (54,9%) и АСТ (52,3%), гиперхолестеринемия (49,2%). В большинстве случаев 1 и 2 степени тяжести.

Прекращение лечения вследствие развития НЛР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 29,3% пациентов.

Хроническая РТПХ

Наиболее часто встречаемыми НЛР являлись: анемия (68,6%), гиперхолестеринемия (52,3%) и увеличение активности АСТ (52,2%).

Гематологические НЛР включали анемию (68,6%), тромбоцитопению (34,3%) и нейтропению (36,2%). Анемия степени тяжести 3 по СТСАЕ* встречалась у 14,8% пациентов, нейтропения степени тяжести 3 и 4 – у 9, 5% и 6,7% соответственно.

Наиболее часто встречающимися негематологическими НЛР были: повышение артериального давления (15,0%), головная боль (10,2%) и инфекции мочеполовых путей (9,3%).

Наиболее часто встречающимися негематологическими нарушениями лабораторных показателей были: гиперхолестеринемия (52,3%), увеличение активности АСТ (52,2%) и АЛТ (43,1%). В большинстве случаев 1 и 2 степени тяжести.

Прекращение лечения вследствие развития НЛР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 18,1% пациентов.

НЛР, отмечавшиеся при применении препарата в ходе клинических исследований и из спонтанных сообщений и по данным литературных источников

НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

В клинических исследованиях тяжесть НЛР оценивалась согласно классификации СТСАЕ.

Таблица 10. Категории частоты нежелательных лекарственных реакций, отмеченных в исследованиях 3 фазы у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией

Нежелательная лекарственная реакция	Категория частоты для пациентов с МФ	Категория частоты для пациентов с ИП
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Инфекции мочевыводящих путей ^{a,c}	Очень часто	Очень часто
Опоясывающий лишай ^{a,c}	Очень часто	Очень часто
Пневмония	Очень часто	Часто
Сепсис	Часто	Нечасто

Туберкулез	Нечасто	Неизвестно ^f
Реактивация вируса гепатита В	Неизвестно ^f	Нечасто
Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системы^{b,e}		
Анемия^b		
Степень 4 по СТСАЕ ^d ($<6,5$ г/дл)	Очень часто	Нечасто
Степень 3 по СТСАЕ ^d ($<8,0 - 6,5$ г/дл)	Очень часто	Часто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Тромбоцитопения^b		
Степень 4 по СТСАЕ ^d ($<25\ 000/\text{мм}^3$)	Часто	Нечасто
Степень 3 по СТСАЕ ^d ($50\ 000 - 25\ 000/\text{мм}^3$)	Очень часто	Часто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Нейтропения^b		
Степень 4 по СТСАЕ ^d ($<500/\text{мм}^3$)	Часто	Нечасто
Степень 3 по СТСАЕ ^d ($<1000 - 500/\text{мм}^3$)	Часто	Нечасто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Часто
Панцитопения^{b,c}		
Кровотечение (любое кровотечение, в том числе внутричерепное кровоизлияние и кровотечение из ЖКТ, кровоподтёки и другие виды кровотечения)	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Очень часто	Часто
Внутричерепное кровоизлияние	Часто	Нечасто
Другое кровотечение (включая носовое кровотечение, постпроцедурное кровотечение и гематурия)	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Гиперхолестеринемия ^b любой степени по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Гипертриглицеридемия ^b любой степени по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Увеличение веса тела ^a	Очень часто	Очень часто

Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение ^a	Очень часто	Очень часто
Головная боль ^a	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения		
Повышенная активность липазы любой степени по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Запор ^a	Очень часто	Очень часто
Метеоризм ^a	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи подкожно-жировой клетчатки		
Кровоподтёки	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		
Повышенная активность аланинаминотрансферазы ^b	Часто	Часто
Степень 3 по СТСАЕ ^d (> 5× – 20×ВГН)		
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность аспаратаминотрансферазы ^b		
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Сосудистые нарушения		
Артериальная гипертензия ^a	Очень часто	Очень часто
<p>^{a.} Частота основана на данных по нежелательным явлениям.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Испытуемый, у которого одна и та же нежелательная лекарственная реакция (НЛР) возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз. - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата. <p>^{b.} Частота основана на данных лабораторных исследований.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Пациент, у которого НЛР возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз. - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата. <p>^{c.} Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <100×10⁹/л и количества нейтрофилов <1,5×10⁹/л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют).</p> <p>^{d.} Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (СТСАЕ) редакции 3.0; степень 1 – легкие симптомы; степень 2 — симптомы средней тяжести; степень 3 — тяжелые симптомы; степень 4 — симптомы представляют угрозу для жизни.</p> <p>^{e.} Эти НЛР обсуждаются в тексте.</p> <p>^{f.} НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде</p>		

Миелофиброз

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции мочевыводящих путей, в частности цистит, уросепсис, пиурия, инфекции почек, опоясывающий герпес, пневмония; *нечасто* – туберкулез.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия всех степеней тяжести (в том числе 3 степени тяжести ($>80 - 65$ г/л), 4 степени тяжести (<65 г/л)), тромбоцитопения всех степеней тяжести, нейтропения всех степеней тяжести, кровотечения, включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, подкожное кровоизлияние, синяки, включая ушибы, экхимозы, гематомы, в том числе периорбитальная гематома, повышенная склонность к синякам, петехии, пурпура, тромбоцитопения 3-й степени тяжести ($50 - 25 \times 10^9$ /л); *часто* – тромбоцитопения 4-й степени тяжести ($<25 \times 10^9$ /л), нейтропения 4-й степени тяжести ($<0,5 \times 10^9$ /л), 3-й степени тяжести ($<1 - 0,5 \times 10^9$ /л), панцитопения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия (1, 2 степени тяжести), гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, вертиго, головная боль; *часто* – нарушение равновесия; *нечасто* – болезнь Меньера.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – запор; *часто* – метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности АЛТ всех степеней тяжести, повышение активности АСТ всех степеней тяжести; *часто* – повышение активности АЛТ 3-й степени (в 5-20 раз выше нормы).

При применении препарата Джакави® было получено сообщение о случае развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). При подозрении на развитие ПМЛ следует прекратить применение препарата.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления.

После отмены терапии у пациентов с МФ могут возвращаться симптомы МФ, такие как повышенная утомляемость, боль в костях, лихорадка, ночные поты, клинически выраженная спленомегалия и потеря веса. В клинических исследованиях у пациентов с МФ общий показатель симптомов МФ постепенно возвращался к исходному значению в течение 7 дней после отмены терапии.

Истинная полицитемия

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей; *часто* – пневмония.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия всех степеней тяжести, тромбоцитопения всех степеней тяжести, кровоподтеки; *часто* – тромбоцитопения 3-й степени тяжести ($50 - 25 \times 10^9/\text{л}$), анемия 3 степени тяжести ($>80 - 65$ г/л), анемия всех степеней тяжести, нейтропения, панцитопения; *нечасто* – анемия 4 степени тяжести (<65 г/л), тромбоцитопения 4-й степени тяжести ($<25 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения 4 и 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперхолестеринемия (1, 2 степени тяжести), гипертриглицеридемия (1 степени тяжести), увеличение массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка, в том числе одышка при физической нагрузке; *часто* – кашель, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – абдоминальная боль, диарея, запор; *часто* – тошнота, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности АЛТ всех степеней тяжести, повышение активности АСТ всех степеней тяжести; *часто* – повышение активности АЛТ 3-й степени (в 5-20 раз выше нормы).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – мышечные спазмы; *часто* – артралгия.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – усталость; *часто* – астения, отек, в том числе периферические отеки.

Таблица 11. Категории частоты нежелательных лекарственных реакций, отмеченных в исследованиях 3 фазы у пациентов с РТПХ

Нежелательная лекарственная реакция	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ
Инфекционные и паразитарные заболевания		
ЦМВ инфекция	Очень часто	-
Сепсис	Очень часто	-
Инфекция мочеполовых путей	Очень часто	Часто
ВК-вирусная инфекция	-	Часто
Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системы		
Тромбоцитопения ¹	Очень часто	Очень часто
Анемия ¹	Очень часто	Очень часто
Нейтропения ¹	Очень часто	Очень часто

Панцитопения ^{1,2}	Очень часто	-
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Гиперхолестеринемия ¹	Очень часто	Очень часто
Увеличение массы тела	-	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов		
Повышение артериального давления	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения		
Повышенная активность липазы ¹	-	Очень часто
Повышенная активность амилазы ¹	-	Очень часто
Тошнота	Очень часто	-
Запор	-	Часто
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		
Повышенная активность АЛТ	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность АСТ	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Повышение уровня креатинфосфокиназы ¹	-	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови ¹	-	Очень часто
<ol style="list-style-type: none"> 1. Частота основана на новых или ухудшающихся данных лабораторных показателей по сравнению с исходными показателями. 2. Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <100×10⁹/л и количества нейтрофилов <1,5×10⁹/л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют). Степени СТСАЕ не определены. 		

Описание отдельных НЛР

Анемия

В клиническом исследовании у пациентов с миелофиброзом медиана времени до развития первого эпизода анемии 2 степени тяжести или выше по классификации СТСАЕ составляла 1,5 месяца. Одному из пациентов потребовалось прекращение терапии по причине анемии.

У пациентов, получавших препарат Джакави[®], концентрация гемоглобина достигала максимально низкого уровня (на 15-20 г/л ниже исходного показателя) на 8-12 неделе терапии, после чего постепенно повышалась и сохранялась на уровне на 10 г/л ниже исходной (до начала лечения). Данная тенденция наблюдалась независимо от того, получал ли пациент гемотрансфузии во время терапии.

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у 59,4% пациентов с миелофиброзом, получавших терапию руксолитинибом, потребовалось проведение гемотрансфузий, в то время как в группе плацебо гемотрансфузии потребовались у 37,1% пациентов. В клиническом исследовании с активным контролем (оптимальная доступная терапия) частота гемотрансфузий в группе руксолитиниба составила 51,4%, в группе контроля данный показатель составил 38,4%.

В клинических исследованиях анемия менее часто отмечалась у пациентов с истинной полицитемией (40,8%) по сравнению с пациентами с миелофиброзом (82,4%). У пациентов с истинной полицитемией частота случаев 3 и 4 степени тяжести по СТСАЕ составляла 1,1% по сравнению с 42,5% у пациентов с миелофиброзом.

По данным клинических исследований у пациентов с острой и хронической РТПХ анемия 3 степени тяжести по СТСАЕ отмечалась у 47,7% и 14,8% соответственно.

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях у пациентов с миелофиброзом тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести развивалась приблизительно к 8 неделе терапии. Тромбоцитопения как правило, была обратима при снижении дозы или временном прекращении приема препарата. Среднее время для восстановления количества тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ составляло 14 дней. В клинических исследованиях трансфузии концентрата тромбоцитов потребовалась 4,5% пациентов, получавших руксолитиниб и 5,8% пациентов из группы контроля. Прекращение терапии руксолитинибом в связи с развитием тромбоцитопении отмечено у 0,7% и 0,9% пациентов из группы контроля. У пациентов с исходно низким количеством тромбоцитов ($100 \times 10^9/\text{л} - 200 \times 10^9/\text{л}$) вероятность развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести на фоне терапии руксолитинибом была приблизительно в 2 раза выше по сравнению с пациентами с количеством тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$ (64,2% против 35,4%).

В клинических исследованиях у пациентов с истинной полицитемией тромбоцитопения отмечалась реже (16,8%), чем у пациентов с миелофиброзом (69,8%). Тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести отмечалась реже у пациентов с истинной полицитемией (3,3%), чем у пациентов с миелофиброзом (11,6%).

По данным клинических исследований у пациентов с острой РТПХ тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести по СТСАЕ отмечалась у 31,3% и 47,7% соответственно. У пациентов с хронической РТПХ – у 5,9% и 10,7% соответственно.

Нейтропения

В клинических исследованиях у пациентов с миелофиброзом нейтропения 3 и 4 степени развивалась приблизительно к 12 неделе терапии. В ходе сравнительных клинических исследований пропуск дозы или снижение дозы руксолитиниба в связи с развитием нейтропии отмечено у 1% пациентов, у 0,3% пациентов терапия препаратом была прекращена. У пациентов с истинной полицитемией нейтропения была отмечена у 3 пациентов (1,6%), при этом у одного из пациентов отмечено развитие нейтропии 4 степени тяжести.

По данным клинических исследований у пациентов с острой РТПХ нейтропения 3 и 4 степени тяжести по СТСАЕ отмечалась у 17,9% и 20,6% соответственно. У пациентов с хронической РТПХ – у 9,5% и 6,7% соответственно.

Кровотечения

Кровотечения (включая внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, подкожные кровоизлияния, петехии, пурпуру и другие кровотечения) были зарегистрированы у 32,6% пациентов, получавших препарат Джакави®. 65,3% всех кровотечений составляли случаи развития подкожных гематом, которые отмечались у 21,3% пациентов. Частота развития кровотечений 3 и 4 степени тяжести составляла 4,7%. Случаи развития внутричерепных кровоизлияний были отмечены у 1% пациентов, желудочно-кишечных кровотечений – у 5,0% пациентов, кровотечений вследствие других причин (в том числе носовое кровотечение, послеоперационные кровотечения и гематурия) – у 13,3% пациентов, получавших препарат Джакави®.

Инфекции

В клинических исследованиях инфекция мочевыводящих путей 3 и 4 степени тяжести зарегистрированы у 1,0% у пациентов с миелофиброзом. У 1,0% пациентов зарегистрировано развитие уросепсиса, инфекционное поражение почек – у 1 пациента. В клинических исследованиях среди пациентов с истинной полицитемией был зарегистрирован один случай (0,5%) инфекции мочевыводящих путей 3 – 4 степени тяжести.

Частота развития опоясывающего герпеса была сравнима среди пациентов с истинной полицитемией и миелофиброзом (4,3% и 4,0% соответственно). Среди пациентов с истинной полицитемией зарегистрирован один случай развития постгерпетической невралгии 3 и 4 степени тяжести.

В клинических исследованиях у пациентов с острой РТПХ ЦМВ инфекция 3 и 4 степени тяжести отмечалась у 10,9% и 0,5% соответственно. ЦМВ инфекция с поражением внутренних органов встречалась всего у нескольких пациентов; ЦМВ колит – у 4 пациентов, ЦМВ энтерит – 2, гастроинтестинальное поражение ЦМВ – у 1 (степень тяжести всех случаев могла быть любой).

Сепсис, включая септический шок, отмечался у 25,4% (степень тяжести – любая).

По данным клинических исследований у пациентов с хронической РТПХ инфекция мочеполовой системы и ВК- вирусная инфекция степени тяжести 3 отмечались у 1,3% и 0,4% соответственно.

Повышение активности липазы

В рандомизированном периоде исследования у пациентов с истинной полицитемией ухудшение показателей липазы в группе руксолитиниба было более значительным, чем в контрольной группе, что определялось главным образом различиями в частотах повышения активности липазы степени 1 (18,2% против 8,1%). Частоты повышения активности липазы степени ≥ 2 в обеих исследуемых группах были сходными. В другом исследовании у пациентов с истинной полицитемией частоты повышения активности липазы в группе руксолитиниба и в контрольной группе были примерно одинаковыми (10,8% против 8%). В периодах длительного наблюдения исследований 3 фазы у пациентов с истинной полицитемией повышенная активность липазы степени 3 и степени 4 была отмечена у 7,4% и 0,9% пациентов соответственно. У пациентов с повышенной активностью липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита не наблюдалось.

В исследованиях 3 фазы у пациентов с миелофиброзом в группах руксолитиниба повышенная активность липазы была отмечена у 18,7% и 19,3% пациентов, а в контрольных группах — у 16,6% и 14,0% пациентов. У пациентов с повышенной активностью липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита не наблюдалось.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: Применение руксолитиниба однократно в дозе до 200 мг переносилось удовлетворительно. Превышение рекомендуемых доз ассоциировалось с усилением миелосупрессии, что проявлялось лейкопенией, анемией и тромбоцитопенией.

Лечение: при развитии нежелательных явлений, связанных с передозировкой препарата, необходимо применить соответствующее поддерживающее лечение.

Гемодиализ неэффективен.

Антидот к руксолитинибу неизвестен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Средства, которые могут изменить концентрацию руксолитиниба в плазме крови

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: у здоровых добровольцев прием кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 дней, приводил к повышению AUC руксолитиниба на 91% и удлинению периода полувыведения с 3,7 ч до 6,0 ч.

В случае применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, общая суточная доза руксолитиниба должна быть снижена приблизительно на 50% за исключением пациентов с РТПХ, у которых не было выявлено существенного влияния на какие-либо показатели модели популяционной фармакокинетики.

Пациента следует тщательно наблюдать на предмет снижения количества форменных элементов крови, при необходимости рекомендуется дальнейшая коррекция дозы на основании данных эффективности и безопасности.

Слабые и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: прием эритромицина, умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 500 мг 2 раза в день у здоровых добровольцев в течение 4 дней приводил к повышению на 27% AUC руксолитиниба.

Коррекция дозы не требуется при одновременном применении препарата Джакави® со слабыми или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином). В начале терапии руксолитинибом одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 пациента следует тщательно наблюдать с определением количества форменных элементов крови.

Двойные умеренные ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (например, флуконазол): у здоровых добровольцев, получавших флуконазол, двойной ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, в виде однократной дозы 400 мг с последующим приемом 200 мг один раз в день в течение семи дней наблюдалось увеличение AUC руксолитиниба на 232%.

Дозу препарата следует уменьшить на 50% при одновременном применении с двойными умеренными ингибиторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Следует избегать одновременного применения руксолитиниба с флуконазолом в дозе, превышающей 200 мг в день.

Индукторы изофермента CYP3A4: в начале лечения одновременно с индукторами изофермента CYP3A4 коррекция дозы не рекомендована. При уменьшении эффективности одновременного лечения препаратом Джакави® с индукторами изофермента CYP3A4 необходимо рассмотреть постепенное увеличение дозы препарата Джакави®.

У здоровых добровольцев, получавших рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 10 дней AUC руксолитиниба после приема однократной дозы уменьшалась на 71% и период полувыведения снижался с 3,3 ч до 1,7 ч. Относительное количество активных метаболитов повышалось по отношению к исходному веществу.

P-гликопротеин и другие белки-переносчики: не рекомендуется коррекция дозы при применении препарата Джакави® одновременно с лекарственными средствами, взаимодействующими с P-гликопротеином и другими белками-переносчиками.

Другие изученные лекарственные взаимодействия

Субстраты CYP3A4: исследование у здоровых добровольцев продемонстрировало отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия руксолитиниба с мидазоламом (субстратом изофермента CYP3A4).

Пероральные контрацептивы: исследование у здоровых добровольцев продемонстрировало отсутствие влияния руксолитиниба на фармакокинетику пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел, в связи с чем не ожидается снижения эффективности пероральных контрацептивов с данной комбинацией действующих веществ при одновременном применении с руксолитинибом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Снижение количества форменных элементов крови

Лечение препаратом Джакави® может приводить к развитию гематологических нежелательных реакций, включающих тромбоцитопению, анемию и нейтропению. До начала лечения препаратом Джакави® необходимо провести клинический анализ крови.

Тромбоцитопения

У пациентов с миелофиброзом с исходно низким количеством тромбоцитов ($<200 \times 10^9/\text{л}$ перед началом терапии) возрастает вероятность развития тромбоцитопении во время лечения руксолитинибом.

Тромбоцитопения в целом обратима и, как правило, корректируется снижением дозы или временным прекращением приема препарата Джакави® (см. раздел «Побочное действие»). Тем не менее, в некоторых случаях может потребоваться трансфузия концентратов тромбоцитов.

Анемия

При развитии анемии может потребоваться трансфузия эритроцитной массы. Кроме того, необходимо оценить возможность коррекции дозы или прерывания лечения препаратом Джакави® (см. раздел «Побочное действие»).

Нейтропения

В целом нейтропения (абсолютно число нейтрофилов (АЧН) $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), в случае ее развития, была обратима и корректировалась временной отменой приема препарата Джакави®.

Следует контролировать показатели общеклинического анализа крови в соответствии с клинической ситуацией и корректировать дозу препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Инфекции

У пациентов, получавших терапию препаратом Джакави®, зарегистрированы серьезные случаи бактериальных, микобактериальных, грибковых, вирусных и других оппортунистических инфекций. Перед применением препарата Джакави® следует оценить риск развития серьезных инфекций. Следует тщательно наблюдать пациента, получающего препарат Джакави®, для выявления симптомов инфекции и в случае необходимости незамедлительно начинать соответствующее лечение. Не следует начинать терапию препаратом до разрешения тяжелого активного инфекционного процесса.

У пациентов, получавших препарат Джакави®, сообщалось о случаях туберкулеза. Вследствие возможности развития активной формы туберкулеза перед началом терапии препаратом следует обследовать пациента для выявления активной или латентной формы туберкулеза в соответствии с местными клиническими рекомендациями.

У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, получающих препарат Джакави®, отмечалось увеличение титра ДНК вируса гепатита В как с, так и без сопровождающего увеличения активности АСТ и АЛТ. Неизвестно влияние препарата Джакави® на репликацию ДНК вируса гепатита В. Лечение и контроль состояния пациентов с хроническим вирусным гепатитом В следует проводить в соответствии с общепринятыми стандартами клинической практики.

Опоясывающий герпес

Перед применением препарата Джакави® врачу следует обучить пациента своевременному выявлению ранних симптомов опоясывающего герпеса, сообщив о необходимости раннего начала лечения.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

При применении препарата Джакави® было получено сообщение о случае развития ПМЛ. Лечащему врачу следует сохранять настороженность в отношении нейропсихиатрических симптомов, позволяющих заподозрить развитие ПМЛ. При подозрении на развитие ПМЛ следует прекратить применение препарата Джакави® до исключения данного диагноза.

Злокачественные новообразования кожи за исключением меланомы

При применении препарата Джакави® сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований кожи, за исключением меланомы, в том числе базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, а также карциномы из клеток Меркеля. В большинстве случаев у таких пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в анамнезе проводилось продолжительное лечение препаратами гидроксимочевины или ранее были выявлены злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, или предраковые поражения кожи. Причинно-следственная связь с применением руксолитиниба не была установлена. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожных покровов у пациентов с повышенным риском развития злокачественных новообразований кожи.

Изменение липидного профиля

Отмечено увеличение концентрации липидов, включая увеличение концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, ассоциированные с лечением препаратом Джакави®. Рекомендован контроль липидного профиля и коррекция дислипидемии в соответствии с местными клиническими рекомендациями.

Синдром «отмены»

После прекращения терапии препаратом Джакави® симптомы миелофиброза (такие как усталость, боль в костях, лихорадка, зуд, ночная потливость, симптоматическая спленомегалия и снижение массы тела) могут возвращаться. В ряде случаев у пациентов, прекращавших применение препарата Джакави®, возникали серьезные НЯ, особенно при наличии острого сопутствующего заболевания. Не установлено, способствовала ли развитию НЯ резкая отмена препарата Джакави®. Если резкого прекращения применения препарата не требуется, можно рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И/ИЛИ МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и/или механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных эффектов на фоне приема препарата Джакави® (головокружение), пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами

и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 5 мг, 15 мг, 20 мг.

По 14 таблеток в блистер ПВХ/ПХТФЭ/Ал.

4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»); Россия, Рязанская обл., Скопинский район, Промышленная зона № 1 тер., зд.1.

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru

В случае упаковки в РФ направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно также по следующему адресу:

ООО «СКОПИНФАРМ»

391800, Россия, Рязанская область, Скопинский район, Промышленная зона № 1 тер., зд.1.

Тел. +7 (49156) 2-03-09

Тел. /факс: +7 (49156) 2-28-44

Просовецкая А.Л.
Специалист по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»