

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДЖАКАВІ
(JAKAVI®)

Склад:

діюча речовина: ruxolitinib;

1 таблетка містить 5 мг, 15 мг або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілцелюлоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.
Код АТС L01XE18.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенційної тромбоцитемії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Джакаві слід застосовувати перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо прийом дози препарату пропущено, пацієнту не слід застосовувати додатку дозу препарату, а наступного разу необхідно прийняти звичайну призначену дозу. Лікування препаратом Джакаві повинен розпочинати лікар, який має досвід у застосуванні протипухлинних препаратів. До початку терапії препаратом Джакаві необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім за клінічними показаннями до стабілізації доз препарату Джакаві.

Дозування

Початкова доза

Рекомендована початкова доза препарату Джакаві становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів в діапазоні між 100000/мм³ і 200000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200000/мм³. Немає достатньо інформації про

застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50000/мм³ і 100000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю.

Зміна доз препарату

Дози препарату можна титрувати з урахуванням безпеки та ефективності застосування препарату. Лікування слід припинити при кількості тромбоцитів менше 50000/мм³ або абсолютній кількості нейтрофілів менше 500/мм³. Після встановлення кількості тромбоцитів і нейтрофілів вище цих рівнів застосування препарату може бути поновлено в дозі 5 мг двічі на добу з поступовим збільшенням дози на основі ретельного моніторингу показників загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. При наявності тромбоцитопенії з метою уникнення тимчасового припинення лікування слід розглянути можливість зниження дози препарату, якщо кількість тромбоцитів знижується нижче 100000/мм³. Дози препарату можна збільшити не більше ніж на 5 мг двічі на добу, якщо ефективність застосування препарату вважається недостатньою, але кількість тромбоцитів і нейтрофілів при цьому знаходиться на відповідному рівні.

Початкову дозу препарату не слід підвищувати протягом перших чотирьох тижнів лікування, а потім її підвищують не частіше ніж через 2-тижневі проміжки часу. Максимальна доза препарату Джакаві становить 25 мг двічі на добу.

Корекція дози препарату при супутньому застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4 або флуконазолу

Коли Джакаві застосовують з потужними інгібіторами CYP3A4 або двокомпонентними інгібіторами ферментів CYP2C9 і CYP3A4 (наприклад із флуконазолом), стандартну дозу Джакаві слід зменшити приблизно на 50% і приймати двічі на добу. Під час супутнього застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A4 або двокомпонентними інгібіторами ферментів CYP2C9 і CYP3A4 рекомендується проводити більш частий (наприклад два рази на тиждень) контроль гематологічних параметрів і клінічних симптомів пов'язаних із застосуванням Джакаві небажаних реакцій.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок певна корекція дози препарату не потрібна. Для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) рекомендовану початкову дозу з урахуванням кількості тромбоцитів необхідно зменшити приблизно на 50% і застосовувати двічі на день. З точки зору безпеки та ефективності під час лікування препаратом Джакаві пацієнти повинні перебувати під ретельним контролем. Щодо дозування для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, є тільки обмежені дані. Початкова доза препарату для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі – це разова доза 15 мг або 20 мг, яку застосовуєть після процедури гемодіалізу і тільки в день проведення гемодіалізу. Для пацієнтів з кількістю тромбоцитів в діапазоні між 100000/мм³ і 200000/мм³ призначається разова доза 15 мг, для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200000/мм³ – разова доза 20 мг. Наступні дози препарату слід застосовувати один раз на добу, в дні проведення гемодіалізу, після завершення кожної процедури гемодіалізу. Застосування препарату тільки в дні проведення діалізу, проведення діалізу з частотою 3 рази на тиждень, за оцінками, призведе через 24-48 годин після застосування дози препарату до низької гальмівної дії STAT3 (сигнального трансдуктора і активатора транскрипції). З точки зору ефективності

препарату можливий інший режим дозування препарату. Проте у зв'язку з підвищеною експозицією метаболітів і відсутністю знань про можливі наслідки зміни доз препарату для окремих пацієнтів слід проводити з ретельним моніторингом безпеки та ефективності застосування препарату. Дані, що стосуються застосування препарату пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі або тривалій вено-венозній гемофільтрації, відсутні.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з будь-яким порушенням функції печінки рекомендовану початкову дозу з урахуванням кількості тромбоцитів необхідно зменшити приблизно на 50% і застосовувати двічі на день. Наступні дози препарату слід коригувати на основі ретельного моніторингу безпеки та ефективності. Пацієнтам, у яких діагностовано порушення функції печінки, під час застосування препарату Джакаві необхідно проводити повний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові, принаймні кожні один-два тижні протягом перших 6 тижнів після початку лікування препаратом Джакаві, а потім за клінічними показаннями, поки функція печінки та показники крові стабілізуються. Дозу препарату Джакаві можна титрувати з метою зменшення ризику появи цитопенії.

Пацієнти літнього віку (≥65 років)

Пацієнтам літнього віку додаткове коригування дози препарату не потрібне.

Педіатрична популяція

Безпеку та ефективність застосування препарату Джакаві дітям (віком до 18 років) не встановлено.

Припинення лікування

Лікування препаратом може бути продовжено до тих пір, поки співвідношення «користь-ризик» залишається позитивним. Проте лікування необхідно припинити через 6 місяців, якщо після початку терапії не спостерігається зменшення розмірів селезінки або полегшення симптомів. Пацієнтам, які продемонстрували деякий ступінь клінічного поліпшення, лікування руксолітинібом рекомендується припинити, якщо у них спостерігається подальше збільшення розміру селезінки на 40% порівняно з розміром на вихідному рівні (що приблизно еквівалентно збільшенню об'єму селезінки на 25%), а також відсутнє подальше відчутне полегшення симптомів, пов'язаних із захворюванням.

Побічні реакції.

Найбільш частими небажаними реакціями, про які повідомлялося, були тромбоцитопенія та анемія. Гематологічні небажані реакції (будь-який ступінь Загальних критеріїв термінології для позначення небажаних явищ [СТСАЕ]) включали випадки анемії (82,4%), тромбоцитопенії (69,8%) і нейтропенії (15,6%). Анемія, тромбоцитопенія і нейтропенія є дозозалежними ефектами. Три найбільш часті негематологічні небажані реакції: синці (21,3%), запаморочення (15,0%) і головний біль (13,9%). Три найбільш часті негематологічні відхилення лабораторних показників від норми були представлені підвищеними рівнями аланінамінотрансферази (26,9%), підвищеними рівнями аспартатамінотрансферази (19,3%) і гіперхолестеринемією (16,6%).

У програмі проведення клінічних досліджень тяжкість небажаних реакцій на застосування препарату була оцінена на основі СТСАЕ, що визначають ступінь 1 – легкий ступінь,

ступінь 2 – помірний ступінь, ступінь 3 – тяжкий ступінь і ступінь 4 – небезпечний для життя.

Небажані реакції на застосування препарату, що спостерігалися в ході проведення клінічних досліджень (Таблиця 1) перераховано за класами систем органів MedDRA. У кожному класі системи органів найбільш часті небажані реакції наводяться в першу чергу. Частоту для кожної небажаної реакції визначали так: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 1. Відсоток пацієнтів з небажаними реакціями на застосування препарату, що спостерігалися в ході проведення клінічних досліджень*

Небажані реакції на застосування препарату	Руксолітиніб для пацієнтів з мієлофіброзом N = 301*		
	Всі ступені СТСАЕ ^c (%)	Ступінь 3/4 СТСАЕ ^c (%)	Частота
Інфекції та інвазії			
Інфекції сечовивідних шляхів ^{a,d}	12,3	1,0	Дуже часто
Оперізувальний герпес ^{a,d}	4,3	0,3	Часто
Розлади з боку крові та лімфатичної системи^{b,d}			
Анемія	82,4	42,5	Дуже часто
Тромбоцитопенія	69,8	11,3	Дуже часто
Нейтрофілія	15,6	6,6	Дуже часто
Кровотечі (будь-які кровотечі, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі)	32,6	4,7	Дуже часто
Внутрішньочерепні крововиливи	1,0	1,0	Часто
Кровотечі шлунково-кишкового тракту	5,0	1,3	Часто
Синці	21,3	0,3	Дуже часто
Інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію)	13,3	2,3	Дуже часто
Розлади з боку обміну речовин і харчування			
Збільшення маси тіла ^a	10,0	1,3	Дуже часто
Гіперхолестеринемія ^b	16,6	0	Дуже часто
Розлади з боку нервової системи			
Запаморочення ^a	15,0	0,3	Дуже часто
Головний біль ^a	13,9	0,5	Дуже часто
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту			
Метеоризм ^a	2,9	0	Часто
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів			
Підвищений рівень аланінамінотрансферази ^b	26,9	1,3	Дуже часто
Підвищений рівень аспаратамінотрансферази ^b	19,3	0	Дуже часто

* Пацієнти з мієлофіброзом, які були рандомізовані для участі в дослідженнях і отримали лікування руксолітинібом під час участі в фазі 3 основних досліджень COMFORT-I і COMFORT-II.

^aЧастота на основі даних про небажані явища.

- Учасник дослідження з декількома випадками небажаних реакцій на застосування препарату (НРП) враховується тільки один раз в цій категорії НРП.
- НРП, про які повідомлялося, з'являються під час лікування або впродовж 28 днів після закінчення лікування.

^bЧастота на основі лабораторних значень.

- Учасник дослідження з декількома випадками НРП враховується тільки один раз в цій категорії НРП.
- НРП, про які повідомлялося, з'являються під час лікування або впродовж до 28 днів після закінчення лікування.

^cЗагальні критерії термінології для позначення небажаних явищ (CTCAE), версія 3.0; ступінь 1 – легкий ступінь, ступінь 2 – помірний ступінь, ступінь 3 – тяжкий ступінь і ступінь 4 – небезпечний для життя.

^dЦі НРП описано в тексті інструкції.

Після відміни препарату у пацієнтів може спостерігатися повернення симптомів мієлофіброзу, таких як втомлюваність, біль у кістках, лихоманка, свербіж, нічне потіння, симптоматична спленомегалія і втрата маси тіла. В клінічних дослідженнях загальна оцінка симптомів, виражена в балах, щодо симптомів мієлофіброзу поступово повертається до значення вихідного рівня протягом 7 днів після припинення застосування препарату.

Передозування.

Антидот при передозуванні препаратом Джакаві не відомий. Застосування одноразових доз препарату до 200 мг супроводжувалося прийнятною гострою переносимістю препарату. Застосування вищих доз препарату, ніж рекомендовані повторні дози, супроводжувалося підвищеними рівнями мієлосупресії, включаючи лейкопенію, анемію і тромбоцитопенію. В таких випадках слід застосовувати відповідну підтримувальну терапію. Не очікується, що проведення гемодіалізу призведе до прискореного виведення руксолітинібу з організму.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування препарату Джакаві вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах показали, що руксолітиніб є ембріотоксичним і фетотоксичним препаратом. Тератогенність не спостерігалася у щурів або кролів. Проте межа експозиції порівняно з найвищою клінічною дозою була низькою, тому результати мають обмежене значення для людини. Потенційний ризик для людини невідомий. Як запобіжний захід застосування препарату Джакаві під час вагітності протипоказано. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом Джакаві. У випадку вагітності, що може статися під час лікування препаратом Джакаві, оцінку співвідношення ризику/користі слід проводити на індивідуальній основі.

Годування груддю

Препарат Джакаві не слід застосовувати під час годування груддю, тому якщо лікування розпочато, годування груддю слід припинити. Невідомо, чи руксолітиніб та/або його метаболіти виділяються у грудне молоко людини. Ризик для дитини, яку годують груддю, не може бути виключений. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані, отримані з досліджень на тваринах, показали, що руксолітиніб і його метаболіти виділяються в грудне молоко тварин.

Фертильність

Дані, що стосуються впливу руксолітинібу на фертильність людей, на сьогоднішній день відсутні. Вплив препарату на фертильність у ході досліджень на тваринах не спостерігався.

Діти.

Не застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років, оскільки застосування препарату Джакаві дітям не вивчалось.

Особливості застосування.

Мієлосупресія

Лікування препаратом Джакаві може призвести до появи гематологічних небажаних реакцій на застосування препарату, включаючи тромбоцитопенію, анемію і нейтропенію. До початку лікування препаратом Джакаві необхідно зробити повний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. Лікування слід припинити у пацієнтів з кількістю тромбоцитів менше $50000/\text{мм}^3$ або абсолютною кількістю нейтрофілів менше $500/\text{мм}^3$. Було визначено, що пацієнти з низьким рівнем тромбоцитів ($<200000/\text{мм}^3$) на початку лікування більш схильні до розвитку тромбоцитопенії під час лікування. Тромбоцитопенія, загалом, є оборотною і, як правило, коригується шляхом зниження дози препарату або тимчасового утримання від застосування препарату Джакаві. Однак, за клінічними показаннями може знадобитися переливання тромбоцитів. Пацієнтам з анемією може знадобитися переливання крові. Для пацієнтів, у яких розвивається анемія, можлива зміна дози препарату. Пацієнти з рівнем гемоглобіну нижче $10,0$ г/дл на початку лікування мають більш високий ризик розвитку рівня гемоглобіну нижче 8 г/дл в процесі лікування в порівнянні з пацієнтами з більш високим рівнем гемоглобіну на вихідному рівні ($79,3\%$ в порівнянні з $30,1\%$). Для пацієнтів з рівнем гемоглобіну на вихідному рівні нижче $10,0$ г/дл рекомендується більш частий контроль гематологічних параметрів і клінічних симптомів пов'язаних із застосуванням препарату Джакаві небажаних реакцій. Нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів <500), загалом, була оборотною і, як правило, коригувалася шляхом тимчасового утримання від застосування препарату Джакаві. За клінічними показаннями необхідно робити повний аналіз крові, а дози препарату слід коригувати у міру необхідності.

Інфекції

Стан пацієнтів необхідно оцінити щодо ризику розвитку тяжких бактеріальних, мікобактеріальних, грибових і вірусних інфекцій. Лікування препаратом Джакаві не слід розпочинати, поки не будуть усунені активні серйозні інфекційні захворювання. Лікарі повинні уважно спостерігати за станом пацієнтів, які застосовують Джакаві, щодо симптомів інфекційних захворювань і швидко розпочати відповідне лікування у разі необхідності.

Оперізувальний герпес

Лікарі повинні провести роз'яснювальну роботу серед пацієнтів щодо появи ранніх симптомів оперізувального герпесу, інформуючи пацієнтів про те, що лікування слід розпочати якомога раніше.

Пацієнти із порушеною функцією нирок

Початкову дозу препарату Джакаві необхідно знизити для пацієнтів з тяжким порушенням ниркової функції. Для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, початкова доза препарату повинна базуватися з урахуванням кількості тромбоцитів. Наступні дози препарату (одноразове застосування) слід приймати в дні проведення діалізу після завершення кожної процедури гемодіалізу. Додаткові зміни в режимі дозування препарату слід проводити на фоні ретельного контролю безпеки та ефективності застосування препарату.

Пацієнти із порушеною функцією печінки

Початкову дозу препарату Джакаві слід знизити приблизно на 50% для пацієнтів з порушенням функції печінки. Подальші зміни доз препарату повинні проводитися з урахуванням безпеки та ефективності застосування лікарського засобу.

Взаємодії

Якщо Джакаві буде одночасно застосовується з потужними інгібіторами СYP3A4 або двокомпонентними інгібіторами ферментів СYP2C9 і СYP3A4 (наприклад, з флуконазолом), стандартну дозу Джакаві слід зменшити приблизно на 50% і застосовувати двічі на добу.

Одночасне застосування циторедуктивної терапії або гемопоетичних факторів росту з препаратом Джакаві на даний час не вивчено. Безпека і ефективність таких супутніх застосувань препаратів невідома.

Синдром відміни препарату

Симптоми мієлофіброзу можуть повернутися протягом приблизно одного тижня після тимчасового переривання або припинення застосування препарату Джакаві. Випадки відміни застосування препарату Джакаві спостерігалися серед пацієнтів, які перенесли більш тяжкі серйозні небажані реакції, зокрема, при наявності гострого супутнього захворювання. На даний час не встановлено, чи сприяє раптове припинення застосування препарату Джакаві розвитку цих явищ. Крім випадків, коли раптове припинення застосування препарату є необхідним, слід розглянути можливість поступового зменшення дози Джакаві, хоча користь такого поступового зменшення дози не доведена.

Допоміжні речовини

Джакаві містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати Джакаві.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Джакаві не чинить або чинить незначний седативний ефект. Проте пацієнтам, які відчувають запаморочення після застосування Джакаві, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Руксолітиніб виводиться з організму шляхом метаболізму, що каталізується CYP3A4 і CYP2C9. Таким чином, застосування лікарських засобів, що пригнічують дію цих ферментів, може призводити до збільшення експозиції руксолітинібу.

Взаємодії, що призводять до необхідності зниження дози руксолітинібу

Інгібітори CYP3A4

Потужні інгібітори CYP3A4 (боцепревір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, лопінавір/ритонавір, мібефрадил, нефазодон, нелфінавір, позаконазол, саквінавір, теллапревір, телітроміцин, вориконазол тощо)

У здорових людей одночасне призначення Джакаві (одноразова доза 10 мг) з потужним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом призводило до підвищення значень C_{max} і AUC руксолітинібу на 33% і 91% відповідно, порівняно зі значеннями C_{max} і AUC при застосуванні руксолітинібу окремо. Період напіввиведення був подовжений з 3,7 до 6 годин при одночасному застосуванні руксолітинібу з кетоконазолом.

При застосуванні Джакаві з потужними інгібіторами CYP3A4 стандартну дозу Джакаві слід зменшити приблизно на 50% і застосовувати двічі на добу. Пацієнтів слід ретельно обстежувати (наприклад два рази на тиждень) щодо розвитку цитопенії, а титрування дози препарату слід проводити з урахуванням безпеки та ефективності.

Двокомпонентні інгібітори ферментів CYP2C9 і CYP3A4

Враховуючи результати віртуального моделювання, слід розглянути питання про зниження дози препарату на 50% при застосуванні лікарських засобів, які є двокомпонентними інгібіторами ферментів CYP2C9 і CYP3A4 (наприклад флуконазол).

Індуктори ферментів

*Індуктори CYP3A4 (авасиміб, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифабутин, рифампін (рифампіцин), звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*) тощо)*

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом, а дозу препарату слід титрувати на основі безпеки та ефективності застосування препарату.

У здорових людей, які застосовували руксолітиніб (в одноразовій дозі 50 мг) після застосування потужного індуктора CYP3A4 рифампіцина (в добовій дозі 600 мг протягом 10 днів), значення AUC руксолітинібу було на 70% нижче, ніж після застосування Джакаві окремо. Експозиція активних метаболітів руксолітинібу не змінилася. В цілому, фармакодинамічна активність руксолітинібу залишалася такою ж, цим самим підтверджуючи, що індукція ферменту CYP3A4 мінімально впливала на фармакодинаміку руксолітинібу. Однак, такий результат може бути пов'язаний із застосуванням високої дози руксолітинібу, призводячи до фармакодинамічного ефекту, що наближається до E_{max} . Цілковито можливо, що на початку лікування руксолітинібом разом з потужним індуктором ферментів для окремих пацієнтів є необхідним збільшення дози руксолітинібу.

Інші взаємодії, що впливають на руксолітиніб

Легкі або помірні інгібітори СYP3A4 (ципрофлоксацин, еритроміцин, ампренавір, атазанавір, дилтіазем, циметидин тощо)

У здорових людей одночасне призначення руксолітинібу (одноразова доза 10 мг) з еритроміцином в дозі 500 мг двічі на добу протягом чотирьох днів призводило до підвищення значень C_{\max} і AUC руксолітинібу на 8% і 27% відповідно, порівняно зі значеннями C_{\max} і AUC при застосуванні руксолітинібу окремо.

При одночасному застосуванні руксолітинібу з легкими або помірними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, еритроміцином) корекція дози руксолітинібу не рекомендується. Але, на початку лікування руксолітинібом разом з помірним інгібітором ферменту СYP3A4 пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом щодо появи цитопенії.

Вплив руксолітинібу на інші лікарські засоби

Пероральні контрацептиви

Дослідження взаємодії руксолітинібу з пероральними контрацептивами не проводилося.

Речовини, що метаболізуються під впливом СYP3A4

Не виключено, що руксолітиніб пригнічує в кишечнику активність ферменту СYP3A4. Збільшений системний вплив може спостерігатися відносно речовин, що метаболізуються під впливом ферменту СYP3A4, особливо тих, які у кишечнику зазнають екстенсивного метаболізму. Рекомендується проводити моніторинг безпеки перорального застосування речовин, що метаболізуються під впливом ферменту СYP3A4, при одночасному їх застосуванні з руксолітинібом. Взаємодія між препаратами може бути зведена до мінімуму, якщо проміжок часу між прийомом препаратів буде якомога довшим.

Речовини, що транспортуються за участю Р-глікопротеїну або інших транспортерів

Руксолітиніб може пригнічувати активність Р-глікопротеїну та білка резистентності раку молочної залози (BCRP) в кишечнику. Це може призвести до збільшення системної експозиції субстратів цих транспортерів, таких як дабігатрану етиксилату, циклоспорину, розувастатину і, можливо, дигоксину. Рекомендується терапевтичний лікарський моніторинг або клінічний моніторинг задіяних субстратів. Цілком можливо, що очікуване пригнічення в кишечнику Р-глікопротеїну і білка резистентності раку молочної залози може бути зведено до мінімуму, якщо проміжок часу між прийомом препаратів буде якомога довшим.

Гемопоетичні фактори росту

Одночасне застосування гемопоетичних факторів росту і препарату Джакаві на сьогоднішній день не вивчено. Невідомо, чи інгібування янус-кінази (JAK) препаратом Джакаві знижує ефективність гемопоетичних факторів росту або чи гемопоетичні фактори росту впливають на ефективність препарату Джакаві.

Циторедуктивна терапія

Одночасне застосування циторедуктивної терапії та препарату Джакаві на сьогоднішній день не вивчено. Безпека та ефективність цього одночасного застосування не відомі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Руксолітиніб є селективним інгібітором янус-кіназ (JAK) JAK1 і JAK2 (значення IC_{50} для ферментів JAK1 і JAK2 відповідно становлять 3,3 нмоль і 2,8 нмоль). Ці ферменти є посередниками в передачі сигналів ряду цитокінів і факторів росту, що є важливими для кровотворення та імунної системи. Мієлофіброз є мієлопроліферативним новоутворенням, що, як відомо, супроводжується порушенням регуляції в передачі сигналів за участю JAK1 і JAK2. В основі порушення регуляції, лежать високі рівні циркулюючих цитокінів, які активують шлях JAK–STAT–мутації, при яких білковий продукт експресії мутантного гена набуває нових і патологічних функцій, такі як мутація JAK2V617F, а також призводять до виключення негативних регуляторних механізмів. У пацієнтів з мієлофіброзом відзначається порушення регуляції в передачі сигналів при участі JAK незалежно від статусу щодо мутації JAK2V617F. Руксолітиніб інгібує передачу по JAK–STAT–шляху сигналів та проліферацію клітин в цитокінзалежних клітинних моделях гематологічних злоякісних новоутворень, а також цитокінзалежних проліферуючих клітини Ва/Ф3 шляхом експресії видозміненого білка JAK2V617F з IC_{50} , що знаходиться в діапазоні 80-320 нмоль.

Фармакодинамічні ефекти

Руксолітиніб інгібує цитокініндуковане фосфорилування STAT3 в цільній крові у здорових людей і пацієнтів з мієлофіброзом. Застосування руксолітинібу призводить до максимального пригнічення фосфорилування STAT3 через 2 години після застосування дози препарату з поверненням значень показників фосфорилування до значень, близьких до вихідного рівня, через 8 годин як у здорових людей, так і пацієнтів з мієлофіброзом, що вказує на відсутність накопичення вихідного препарату або активних метаболітів. Підвищені на вихідному рівні значення маркерів запалення, що пов'язані з появою системних симптомів, таких як ФНПа, ІЛ-6 та СРБ у пацієнтів з мієлофіброзом, знижувалися після лікування руксолітинібом. З плином часу у пацієнтів з мієлофіброзом ознаки рефрактерності до фармакодинамічних ефектів при лікуванні руксолітинібом не розвивалися. При ретельному вивченні величини QT-інтервалу у здорових учасників не було виявлено жодних ознак подовження QT/QTc при застосуванні руксолітинібу в одноразових дозах або в дозах, що перевищували терапевтичні (до 200 мг), що свідчить про те, що руксолітиніб не чинить ніякого впливу на серцеву реполяризацію.

Клінічна ефективність і безпека

За участю пацієнтів з мієлофіброзом (первинним мієлофіброзом, мієлофіброзом внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзом внаслідок есенційної тромбоцитемії) були проведені два рандомізовані дослідження фази 3 (COMFORT-I і COMFORT-II). В обох дослідженнях у пацієнтів спостерігалася спленомегалія, доступна пальпації, принаймні на 5 см нижче реберної дуги, і пацієнти належали до проміжної категорії ризику 2 (2 прогностичних фактори) або до високої категорії ризику (3 або більше прогностичних

факторів) на основі критеріїв Консенсусу Міжнародної робочої групи. Початкова доза препарату Джакаві визначалася з урахуванням кількості тромбоцитів.

Дослідження COMFORT-I було подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване за участю 309 пацієнтів, які були рефрактерними до доступного лікування або не були кандидатами для отримання доступного лікування. Пацієнти отримували Джакаві або відповідне плацебо. Первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, які досягли зниження на $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки на тижні 24; оцінка проводилася за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) або комп'ютерної томографії (КТ). Вторинна кінцева точка включала тривалість підтримання зниження $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки; частку пацієнтів, які досягли зниження на $\geq 50\%$ загальної оцінки симптомів, вираженої в балах, у порівнянні з вихідним рівнем на тижні 24 (оцінка проводилася з використанням щоденника (версія v2.0), що представляв собою модифіковану Форму оцінки симптомів мієлофіброзу (MFSAF)); зміну загальної оцінки симптомів, вираженої в балах, у порівнянні з вихідним рівнем на тижні 24 (оцінка проводилася з використанням щоденника (версія v2.0), що представляв собою модифіковану MFSAF), а також показники загальної виживаності.

Дослідження COMFORT-II було відкрите, рандомізоване за участю 219 пацієнтів. Пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 2:1 для отримання лікування препаратом Джакаві в порівнянні з оптимально доступною терапією. Оптимально доступна терапія була обрана дослідником для кожного пацієнта окремо. В групі застосування оптимально доступної терапії 47% пацієнтів отримували гідроксисечовину і 16% пацієнтів отримували глюкокортикоїди. Первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, які досягли зниження на $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки на тижні 48; оцінка проводилася за допомогою МРТ або КТ. Вторинною кінцевою точкою дослідження COMFORT-II була частка пацієнтів, які досягли на тижні 24 зниження на $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки, що оцінювалися за допомогою МРТ або КТ. Вторинною кінцевою точкою дослідження також була тривалість підтримання зниження $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки. У ході проведення досліджень COMFORT-I і COMFORT-II демографічні показники пацієнтів, що спостерігалися на вихідному рівні, та характеристики захворювання були порівнянними між групами лікування.

Таблиця 2. Відсоток пацієнтів зі зниженням на $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки на тижні 24 в дослідженні COMFORT-I і на тижні 48 в дослідженні COMFORT-II

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Джакаві (N = 155)	Плацебо (N = 153)	Джакаві (N = 144)	Оптимально доступна терапія (N = 72)
Часові точки	Тиждень 24		Тиждень 48	
Кількість (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0

пацієнтів зі зниженням показників об'єму селезінки на $\geq 35\%$				
95% довірчий інтервал	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-значення	<0,0001		<0,0001	

Значно вищий відсоток пацієнтів в групі застосування препарату Джакаві досягнув зниження $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки (Таблиця 2), незалежно від наявності або відсутності мутації JAK2V617F або підтипу захворювання (первинний мієлофіброз, мієлофіброз внаслідок істинної поліцитемії, мієлофіброз внаслідок есенційної тромбоцитемії).

Таблиця 3. Відсоток пацієнтів із зниженням $\geq 35\%$ в порівнянні з вихідним рівнем показників об'єму селезінки з урахуванням статусу мутації JAK (набір даних з безпеки)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Джакаві		Плацебо		Джакаві		Оптимально доступна терапія	
Статус пацієнта щодо мутації JAK	Позитивний (N=113) n (%)	Негативний (N=40) n (%)	Позитивний (N=121) n (%)	Негативний (N=27) n (%)	Позитивний (N=110) n (%)	Негативний (N=35) n (%)	Позитивний (N=49) n (%)	Негативний (N=20) n (%)
Кількість (%) пацієнтів зі зниженням показників об'єму селезінки на $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Часові точки	Після 24 тижнів				Після 48 тижнів			

Серед 80 пацієнтів, які брали участь у дослідженні COMFORT-I, і 69 пацієнтів, які брали участь у дослідженні COMFORT-II, у яких було виявлено зниження на $\geq 35\%$ показників об'єму селезінки на будь-який момент часу, ймовірність того, що у пацієнта буде підтримуватися відповідь на застосування препарату Джакаві принаймні впродовж 24 тижнів, становила 89% і 87% відповідно, в той час як імовірність збереження відповіді на лікування принаймні впродовж 48 тижнів становила 52% в дослідженні COMFORT-II.

Застосування препарату Джакаві полегшує симптоми, пов'язані з мієлофіброзом, і покращує життя пацієнтів з мієлофіброзом. Під час проведення дослідження COMFORT-I симптоми мієлофіброзу були зібрані з використанням щоденника (версія v2.0), що представляв собою модифіковану MFSAF у вигляді електронного щоденника, який учасники дослідження заповнювали щодня. Значно більший відсоток пацієнтів у групі застосування препарату Джакаві досяг покращення $\geq 50\%$ в порівнянні з вихідним рівнем на тижні 24 загальної оцінки симптомів, вираженої в балах, порівняно з групою застосування плацебо (45,9% і 5,3% відповідно, $p < 0,0001$ при використанні хі-квадрат критерію).

В обох дослідженнях, COMFORT-I і COMFORT-II, покращення загальної якості життя оцінювалося за допомогою валідованого документа – опитування з якості життя QLQ-C30 Європейської організації з досліджень та лікування раку (EORTC). На тижні 24 в дослідженні COMFORT-I показник середньої зміни глобального стану життя/ якості життя становив +12,3 і -3,4 ($p < 0,0001$) для препарату Джакаві і плацебо відповідно.

У ході проведення дослідження COMFORT-I 13 із 155 пацієнтів (8,4%) померли в групі застосування препарату Джакаві, і 24 із 154 пацієнтів (15,6%) померли в групі застосування плацебо. У ході проведення дослідження COMFORT-II 13 із 146 пацієнтів (8,9%) померли в групі застосування препарату Джакаві, і 5 із 73 пацієнтів (6,8%) померли в групі застосування оптимально доступної терапії.

Педіатрична популяція

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання представити результати досліджень препарату Джакаві в усіх підгрупах педіатричної популяції щодо лікування мієлофіброзу.

Фармакокінетика.

Руксолітиніб належить до сполук класу 1 за Системою біофармацевтичної класифікації (BCS) з високою проникністю, високою розчинністю і швидким розчиненням. У ході проведення клінічних досліджень було з'ясовано, що руксолітиніб швидко всмоктується після перорального застосування з досягненням максимальної концентрації препарату в плазмі крові (C_{max}) приблизно через 1 годину після застосування дози препарату. З урахуванням даних дослідження балансу маси тіла людини всмоктування руксолітинібу після перорального застосування препарату у вигляді руксолітинібу або метаболітів, що утворюються під час першого проходження, становить 95% або більше. Середня C_{max} або загальна експозиція (AUC) руксолітинібу збільшувалася пропорційно протягом збільшення одноразової дози в діапазоні від 5 до 200 мг. Клінічно значущі зміни у фармакокінетиці руксолітинібу після прийому препарату з їжею з високим вмістом жирів не спостерігалися. Під час застосування препарату з їжею з високим вмістом жирів середня C_{max} помірно знижувалася (на 24%), в той час як середнє значення AUC залишилося майже без змін (підвищення на 4%).

Розподіл

У пацієнтів з мієлофіброзом уявний об'єм розподілу в рівноважному стані становить 53 – 65 літрів. Клінічно значущі концентрації руксолітинібу при зв'язуванні з білками плазми крові (переважно з альбуміном) в умовах *in vitro* становлять приблизно 97%. Ауторадіографічне дослідження всього організму у щурів показало, що руксолітиніб не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

Руксолітиніб в основному метаболізується за участю CYP3A4 (>50%), з додатковою участю ферменту CYP2C9. Вихідна сполука є домінуючою формою в плазмі крові людини, представляючи собою в кровообігу близько 60% речовини, пов'язаної з препаратом. В плазмі крові виявлені два основних і активних метаболіти, що становить 25% і 11% AUC вихідної сполуки. Ці метаболіти від 1/2 до 1/5 пов'язаної з JAK, фармакологічної активності вихідної сполуки. В цілому сума всіх активних метаболітів забезпечує до 18% загальної фармакодинаміки руксолітинібу. В клінічно значущих концентраціях руксолітиніб не пригнічує активність ферментів CYP1A2, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 або печінкового ферменту CYP3A4 і не є потужним індуктором ферментів CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4, виходячи з результатів досліджень, проведених в умовах *in vitro*. Дані, отримані в умовах *in vitro*, вказують на те, що руксолітиніб може пригнічувати активність ферменту CYP3A4, Р-глікопротеїну та білка резистентності раку молочної залози (BCRP) в кишечнику.

Виведення

Руксолітиніб в основному виводиться шляхом метаболізму. Середній період напіввиведення руксолітинібу становить приблизно 3 години. Після одноразового перорального застосування дози [¹⁴C]-міченого руксолітинібу здоровими дорослими виведення відбувалося переважно шляхом метаболізму, при цьому 74% радіоактивно-міченої сполуки виводилося з сечею і 22% – з калом. Незмінена вихідна сполука становила менше 1% від загальної радіоактивно міченої сполуки, що виводилася.

Лінійність/нелінійність

Пропорційність доз препарату була продемонстрована в дослідженнях застосування одноразових та багаторазових доз препарату.

Особливі популяції

Вплив віку, статі або раси

У здорових людей різної статі і раси ніяких істотних відмінностей у фармакокінетиці руксолітинібу не спостерігалось. Під час популяційного фармакокінетичного оцінювання у пацієнтів з мієлофіброзом ніякої очевидної закономірності між пероральним кліренсом і віком та расою пацієнтів виявлено не було. Прогнозований пероральний кліренс становив 17,7 л/год у жінок і 22,1 л/год у чоловіків з варіабельністю у різних осіб 39%.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність препарату Джакаві в педіатричній практиці не встановлені.

Порушення функції нирок

Функція нирок оцінювалася з використанням Модифікованої дієти при захворюваннях нирок (MDRD) і кліренсу креатиніну. Після застосування одноразової дози руксолітинібу 25 мг експозиція руксолітинібу була схожою у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок та у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте значення AUC метаболітів руксолітинібу в плазмі крові, як правило, зростали зі збільшенням тяжкості порушення функції нирок і були найбільш помітно збільшеними у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок. Невідомо, чи має значення збільшення експозиції метаболітів для питань безпеки. Зміна доз препарату рекомендується для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок і термінальною стадією ниркової недостатності. Застосування препарату тільки в дні діалізу знижує експозицію метаболітів, а також фармакодинамічний ефект, особливо в дні між проведенням процедур діалізу.

Порушення функції печінки

Після застосування одноразової дози руксолітинібу 25 мг середнє значення AUC руксолітинібу збільшувалося у пацієнтів з легким, помірним і тяжким порушенням функції печінки на 87%, 28% і 65% відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Чіткого взаємозв'язку між AUC препарату і ступенем порушення функції печінки з урахуванням балів за класифікацією Чайлда–П'ю не виявлено. Термінальний період напіввиведення був подовжений у пацієнтів з порушенням функції печінки у порівнянні з контрольною групою здорових учасників дослідження (4,1–5

години проти 2,8 години). Зниження дози препарату приблизно на 50% рекомендується для пацієнтів з порушенням функції печінки.

Доклінічні дані з безпеки

Руксолітиніб було оцінено в фармакологічних дослідженнях безпеки, дослідженнях токсичності застосування повторних доз препарату, генотоксичності і токсичного впливу препарату на репродуктивну функцію, а також в дослідженнях канцерогенності. Органіми, пов'язані з фармакологічною дією руксолітинібу в дослідженнях застосування повторних доз препарату, включають кістковий мозок, периферичну кров і лімфоїдні тканини. Інфекції, зазвичай пов'язані з імуносупресією, були відзначені у собак. Побічне зниження артеріального тиску, а також збільшення частоти серцевих скорочень було відзначено в дослідженні на собаках з використанням телеметричних вимірювань; побічне зниження хвилинного об'єму дихання було відзначено в дослідженні функцій респіраторного тракту у щурів. Допустимі межі доз препарату (на основі значень C_{max} незв'язаного препарату) з урахуванням рівня, при якому відсутній побічний вплив препарату, в дослідженнях на собаках і щурах були відповідно в 15,7 і 10,4 разу більше, ніж максимально рекомендована для людини доза препарату 25 мг двічі на день. Наслідки впливу препарату при оцінці нейрофармакологічних ефектів руксолітинібу виявлені не були. У дослідженнях на тваринах застосування руксолітинібу призводило до зниження маси тіла плодів і підвищення рівня постімплантаційної втрати. Жодних доказів тератогенного впливу препарату в дослідженнях на щурах і кролях не виявлено. Проте допустимі межі експозиції в порівнянні з найвищою клінічною дозою препарату були низькими, отже, результати мають обмежене значення для людини. Наслідки впливу препарату на фертильність виявлені не були. У дослідженнях пренатального і постнатального розвитку тварин були виявлені незначно подовжений період вагітності, зниження числа місць імплантації, а також народження меншої кількості приплоду. У приплоду спостерігалися знижені рівні середніх значень початкової маси тіла та короткий період зниженого середнього приросту маси тіла. У лактуючих щурів руксолітиніб та/або його метаболіти виділялися в грудне молоко в концентрації, що була вище в 13 разів, ніж концентрація цих сполук у плазмі крові лактуючих самок. Руксолітиніб не виявив мутагенних або кластогенних властивостей. Руксолітиніб не виявив канцерогенних властивостей в трансгенній моделі (миші лінії Tg.rasH2).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: круглі, випуклі, білого або майже білого кольору таблетки, приблизно 7,5 мм в діаметрі, з тисненням «NVR» на одному боці і «L5» – на іншому;

таблетки по 15 мг: овальні, вигнуті, білого або майже білого кольору таблетки, розміром приблизно 15,0 x 7,0 мм, з тисненням «NVR» на одному боці і «L15» – на іншому;

таблетки по 20 мг: подовжені, вигнуті, білого або майже білого кольору таблетки, розміром приблизно 16,5 x 7,4 мм, з тисненням «NVR» на одному боці і «L20» – на іншому.

Термін придатності.

18 місяців (для таблеток у блістерах); 2 роки (для таблеток у флаконах).

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 4 блістери у коробці з картону пакувального. По 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма Штейн АГ/ Novartis Pharma Stein AG.

Місцезнаходження.

Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія / Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.