

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2021 ж. «29» желтоқсанның
№ N046530, 046531, 046532
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Джакави 5 мг, 15 мг және 20 мг, таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1. Жалпы сипаттамасы

Руксолитиниб

2.2. Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - руксолитиниб фосфаты, 6.60 мг, 19.80 мг немесе 26.40 мг (5 мг, 15 мг немесе 20 мг руксолитинибке баламалы).

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты, 71.45 мг, 214.35 мг немесе 285.80 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-бөлімнен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Таблеткалар.

Дөңгелек пішінді таблеткалар, ақтан ақ түске дейін, бір жағында «NVR» және екінші жағында «L5» нақыштамасы бар, диаметрі шамамен 7.5 мм (5 мг доза үшін).

Сопақша пішінді таблеткалар, ақтан ақ түске дейін, бір жағында «NVR» және екінші жағында «L15» нақыштамасы бар, ұзындығы шамамен 15.0 мм және ені шамамен 7.0 мм (15 мг доза үшін).

Ұзынша пішінді таблеткалар, ақ түстен ақ дерлік түске дейін, бір жағында «NVR» және екінші жағында «L20» нақыштамалары бар, ұзындығы шамамен 16.5 мм және ені шамамен 7.4 мм (20 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Миелофиброз (МФ)

- спленомегалиямен немесе бастапқы миелофиброз симптомдарымен (сондай-ақ созылмалы идиопатиялық миелофиброз ретінде белгілі) байланысты ауруларда, нағыз полицитемия салдарынан немесе ересек пациенттерде эссенциальды тромбоцитемия нәтижесінде дамыған миелофиброз кезінде емдеу

Нағыз полицитемия (НП)

- гидроксикарбамидке төзімділікпен немесе жақпаушылықпен қатар жүретін нағыз полицитемиясы бар пациенттерді емдеу

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Джакави препаратымен емдеуді ісікке қарсы препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігер ғана тағайындауы тиіс.

Джакави препаратымен емдеуді бастағанға дейін қандағы лейкоциттердің дифференциалды есептеуін қоса алғанда, жалпы қан талдауын жүргізген жөн.

Қандағы лейкоциттердің дифференциалды есептеуін қоса, жалпы қан талдауының көрсеткіштерін Джакави препаратының тиісті дозасы таңдалғанға дейін, одан әрі клиникалық көрсеткіштер бойынша әрбір 2-4 апта сайын бақылау қажет (4.4 бөлімін қараңыз).

Дозалау режимі

Бастапқы доза

Миелофиброзды (МФ) емдеу үшін Джакави препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тромбоциттер саны тәуелді болады (1 кестені қараңыз):

1 кесте Миелофиброз кезіндегі бастапқы доза

Тромбоциттер мөлшері	Бастапқы доза
> 200 000/мм ³	тәулігіне екі рет 20 мг пероральді
100 000/мм ³ -нан 200 000/мм ³ дейін	тәулігіне екі рет 15 мг пероральді
75 000 -нан <100 000/мм ³ дейін	тәулігіне екі рет 10 мг пероральді
50 000 -нан <75 000/мм ³ дейін	тәулігіне екі рет 5 мг пероральді

Нағыз полицитемиясы (НП) бар пациенттерде ұсынылатын Джакави препаратының бастапқы дозасы тәулігіне пероральді екі рет, 10 мг құрайды.

Дозаны түзету

Дозаларды емнің тиімділігі мен қауіпсіздігін ескере отырып титрлеуге болады.

Егер тиімділік жеткіліксіз деп қаралса, ал қанның формалы элементтерінің саны жеткілікті болып табылса, қабылданатын дозаларды тәулігіне 2 рет 5 мг-ға дейін, тәулігіне 2 рет ең жоғары 25 мг дейінгі дозаға арттыруға болады.

Препараттың бастапқы дозасын емдеудің алғашқы төрт аптасы ішінде арттырмау керек, одан кейін оны 2 апта аралықты сақтау отырып жоғарлатуға болады.

Тромбоциттер саны 50.000/м³ кем анықталған кезде немесе нейтрофилдердің абсолюттік саны 500/мм³ кем төмендеген кезде емдеу тоқтатыла тұруы керек. НП емдеу кезінде гемоглобин деңгейі 8 г/дл-ден төмен болса, препаратты қолдану тоқтатылуы тиіс.

Қанның формалы элементтерінің саны осы көрсеткіштерден асатын деңгейге дейін қалпына келтіргеннен кейін препаратты қолдану 5 мг дозада тәулігіне 2 рет жаңартылуы мүмкін, бұл ретте лейкоциттерін дифференциалды есептеуді қоса алғанда, жалпы қан талдауы көрсеткіштерінің мұқият мониторинг жүргізу негізінде бұдан әрі доза біртіндеп артуы мүмкін.

Тромбоцитопенияның дамуы салдарынан препаратты қолданудың үзілуін болдырмау үшін егер тромбоциттер саны 2 кестеде көрсетілгендей азайған кезде дозаны төмендету қарастырылуы мүмкіншілігі ұсынылады.

2 кесте Тромбоцитопения кезінде ұсынылатын доза

	Тромбоциттер санының төмендеуі кезіндегі доза				
	Тәулігіне екі рет 25 мг	Тәулігіне екі рет 20 мг	Тәулігіне екі рет 15 мг	Тәулігіне екі рет 10 мг	Тәулігіне екі рет 5 мг
Тромбоциттер мөлшері	Жаңа доза				
100 000 -нан <125 000/мм ³	Тәулігіне екі рет 20 мг	Тәулігіне екі рет 15 мг	Өзгеріссіз	Өзгеріссіз	Өзгеріссіз
75 000 -нан <100 000/мм ³ дейін	Тәулігіне екі рет 10 мг	Тәулігіне екі рет 10 мг	Тәулігіне екі рет 10 мг	Өзгеріссіз	Өзгеріссіз
50 000 -нан <75 000/мм ³ дейін	Тәулігіне екі рет 5 мг	Тәулігіне екі рет 5 мг	Тәулігіне екі рет 5 мг	Тәулігіне екі рет 5 мг	Өзгеріссіз
50 000/мм ³ кем	Қабылдауды тоқтату	Қабылдауды тоқтату	Қабылдауды тоқтату	Қабылдауды тоқтату	Қабылдауды тоқтату

НП емдеуде, егер гемоглобин деңгейі 12 г/дл-ден төмен түссе дозаны төмендету туралы шешім қабылдануы мүмкін және егер гемоглобин деңгейі 10 г/дл-ден төмен болса дозаны төмендету ұсынылады.

СҮР3А4 қуатты тежегіштерін немесе флуконазолды бір мезгілде қолданғанда дозаны түзету:

Егер руксолитинибті СҮР3А4 күшті тежегіштерімен немесе СҮР2С9 және СҮР3А4 ферменттерінің қосарлы тежегіштерімен (мысалы, флуконазол) бір мезгілде қолданылса, руксолитинибтің стандартты дозасы тәулігіне екі рет қабылдаған кезде дозаны тиісінше төмендету жолымен шамамен 50%-ға төмендеуі тиіс (4.5 бөлімін қараңыз). Руксолитинибты тәулігіне 200 мг асатын флуконазол дозаларымен бір мезгілде пайдаланудан аулақ болу керек.

СҮР3А4 қуатты тежегіштерін немесе СҮР2С9 және СҮР3А4 ферменттерінің қосарлы тежегіштерін қабылдау басталған кезде руксолитинибті қабылдаумен байланысты гематологиялық параметрлер және клиникалық симптомдардың жағымсыз реакцияларының неғұрлым жиі (мысалы, аптасына екі рет) мониторингі ұсынылған.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Джакави препаратының 18 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ (5.1 бөлімдерін қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде препараттың дозасын қосымша түзету талап етілмейді.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде тромбоциттер санына негізделген ұсынылатын бастапқы дозаны шамамен 50%-ға төмендету қажет және тәулігіне екі рет қолдану керек. Препараттың кейінгі дозаларын емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігіне мұқият жүргізілген мониторинг нәтижелерін ескере отырып түзету керек. Бауыр функциясының бұзылуы диагнозы анықталған пациенттерге Джакави препаратын қолданған кезде препаратпен емдеу басталғаннан кейінгі алғашқы 6 апта ішінде кемінде бір-екі апта сайын, ал содан кейін бауыр функциясы мен қан көрсеткіштері тұрақтанғанға дейін клиникалық көрсеткіштер бойынша қанның лейкоциттерін саралауды қоса алғанда, толық қан талдауын жүргізген жөн. Цитопенияның даму қаупін төмендету үшін Джакави препаратының дозасын титрлеуге болады.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге препарат дозасын арнайы түзету талап етілмейді.

Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігімен пациенттерде (креатинин клиренсі <30 мл/мин) МФ бар пациенттерде тромбоциттер санына негізделген ұсынылатын бастапқы дозаны шамамен 50%-ға төмендету қажет және тәулігіне екі рет қолдану керек. Бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігімен НП бар пациенттер үшін ұсынылатын бастапқы доза тәулігіне 2 рет 5 мг құрайды. Джакави препаратымен емдеу кезінде пациенттерге тиімділік пен емнің қауіпсіздігіне мұқият бақылау жүргізу қажет. Бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің терминалдық сатысы (БЖТС) бар гемодиализдегі пациенттер үшін дозалаудың оңтайлы режимін анықтау жөніндегі деректер шектеулі. Осы пациенттердің санаты үшін қолда бар деректер БЖТС-мен МФ бар пациенттерді емдеуді гемодиализдің әрбір рәсімінен кейін және оны жүргізу күнінде ғана алынатын 12 сағаттық аралықпен 15-20 мг бір реттік дозаны қабылдаудан немесе 10 мг дозаны екі рет қабылдаудан бастау керек. Тромбоциттер саны $100\ 000/\text{мм}^3$ -тен $200\ 000/\text{мм}^3$ -ке дейінгі МФ бар пациенттерге 15 мг бір реттік доза ұсынылады. Тромбоциттер саны $> 200\ 000/\text{мм}^3$ болатын МФ бар пациенттерге бір реттік 20 мг дозаны қабылдау немесе 12 сағаттық аралықпен 10 мг дозаны екі рет қабылдау ұсынылады. Кейінгі дозалар (бір реттік дозаны қабылдау немесе 12 сағаттық аралықпен 10 мг дозаны екі рет қабылдау) гемодиализдің әрбір рәсімінен кейін және оны жүргізу күндері ғана қабылдануы тиіс. Гемодиализде БЖТС-мен МФ бар пациенттерді емдеу үшін гемодиализ емшарасынан кейін және оны жүргізу күнінде ғана алынатын 12 сағаттық аралықпен бастапқы бір реттік 10 мг доза немесе екі реттік 5 мг доза қабылдау ұсынылады. БЖТС бар жекелеген пациенттерде дозаның кез келген өзгерістерінен кейін емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігін мұқият бақылау қажет. Перитонеальді диализдегі немесе ұзақ вена-веноздық гемофилтрациядағы пациенттерде дозалауға қатысты деректер жоқ (5.2 бөлімдерін қараңыз).

Емдеуді тоқтату

Емдеу пайда мен қауіптің арақатынасы оң болғанша жалғасуы мүмкін. Алайда, егер ем басталғаннан кейін көкбауыр мөлшерінің азаюы немесе симптомдардың жеңілдеуі байқалмаса, емдеуді 6 айдан кейін тоқтату қажет.

Клиникалық жақсарудың белгілі бір дәрежесі байқалатын пациенттерге, егер оларда бастапқы өлшеммен салыстырғанда көкбауыр мөлшерінің 40%-ға тұрақты ұлғаюы байқалса (бұл көкбауыр көлемінің 25%-ға ұлғаюына шамамен баламалы болса), сондай-ақ аурумен байланысты симптомдардың одан әрі елеулі жеңілдеуі болмаса, руксолитинибпен емдеуді тоқтату ұсынылады.

Қолдану тәсілі

Джакави препараты тамақ ішуге байланыссыз ішке қабылданады.

Препараттың кезекті дозасын қабылдауды өткізіп алған жағдайда пациент қосымша доза қабылдамауы және келесі дозаны әдеттегі жазылған уақытында қабылдауы керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Эсер етуші затқа немесе 6.1-бөлімде көрсетілген қандай да бір қосымша заттарға жоғары сезімталдық.
- Жүктілік және бала емізу кезеңінде қолдану.

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Миелосупрессия

Джакави препаратымен емдеу тромбоцитопения, анемия және нейтропенияны қоса гематологиялық жағымсыз дәрілік реакциялардың дамуына әкелуі мүмкін. Джакави препаратымен емдеу басталғанға дейін қандағы лейкоциттерді дифференциалды есептеуді қоса, жалпы қан талдауын жасау қажет. Емдеу тромбоциттер саны $50\ 000/\text{мм}^3$

аз болғанда немесе нейтрофилдердің абсолютті саны $500/\text{мм}^3$ аз болғанда (4.2- бөлімді қараңыз) тоқтату керек.

Емнің басында тромбоциттер саны аз ($<200\ 000/\text{мм}^3$) пациенттердің емделу кезінде тромбоцитопенияның дамуына бейімдеу болғаны анықталды.

Тромбоцитопения көп жағдайларда қайтымды сипатта болады және дозаны азайтумен немесе Джакави препаратын қабылдауды уақытша тоқтатумен түзетіледі (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). Алайда клиникалық көрсетілімдер бойынша тромбоцитарлық масса құю талап етілуі мүмкін.

Пациенттерде анемия дамығанда қан құю да қажет болуы мүмкін. Бұдан бөлек, анемия дамыған пациенттерде дозаны түзетуді немесе емді тоқтата тұруды қарастыру қажет.

Емнің басында гемоглобиннің бастапқы деңгейі жоғарылау болған (30,1 %-бен салыстырғанда 79,3 %) пациенттерге қарағанда гемоглобин деңгейі $10,0\ \text{г/дл}$ аз пациенттерде ем уақытында гемоглобин құрамының $8,0\ \text{г/дл}$ төмен азаю қаупінің жоғарырақ болу қаупі бар. Гемоглобиннің бастапқы деңгейі $10,0\ \text{г/дл}$ -ден төмен пациенттерде гематологиялық көрсеткіштер мен препаратқа жағымсыз реакциялармен байланысты клиникалық белгілер мен симптомдарға неғұрлым жиі мониторинг жүргізу ұсынылған.

Көптеген жағдайларда нейтропения (нейтрофилдердің абсолютті саны < 500) қайтымды сипатта болды және Джакави препаратын қабылдауды уақытша тоқтатумен түзетілді (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Жалпы қан талдауын клиникалық көрсетілімдер бойынша бақылап отыру және қажеттілігіне қарай дозаны түзету қажет (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Инфекциялар

Джакави препаратымен ем қабылдаған пациенттерде ауыр бактериялық, микобактериялық, зеңдік және вирустық инфекциялар туындаған. Пациенттерде ауыр инфекциялардың даму қаупін бағалау қажет.

Дәрігер инфекциялардың белгілері мен симптомдарының дамуын анықтау үшін Джакави препаратын қабылдайтын пациенттерді мұқият қадағалауды жүзеге асыруы тиіс және қажет болған жағдайда тиісті емді шұғыл бастауы қажет. Джакави препаратымен ем ауыр белсенді инфекциялық процесс жойылғанша басталмауы тиіс.

Джакави препаратын қабылдаған пациенттерде туберкулез дамыған жағдайлар туралы хабарланған. Емдеуді бастар алдында, пациенттерді жергілікті нұсқауларға сәйкес туберкулездің белсенді немесе белсенді емес («жасырын») түрінің дамуы мүмкіндігін анықтау мақсатында тексеру керек. Бұл тексеру аурудың тарихын, осының алдында туберкулез жұқтырғандармен болуы мүмкін қатынастарды және/немесе, жағдайларға қарай, мысалы, флюорография, туберкулиндік сынама немесе гамма-интерферонның босап шығуына негізделген талдау арқылы тиісті скрининг өткізуді қамтуы мүмкін. Ем тағайындайтын мамандар, әсіресе, сырқаты ауыр немесе иммунитеті әлсіреген пациенттерде туберкулиндік тері сынамасының жалған теріс нәтижелер қаупі туралы естен шығармауы тиіс.

Созылмалы вирустық В (ВГВ) гепатиттері бар пациенттерде аланинаминотрансфераза және аспаратаминотрансфераза белсенділігінің артуымен және онсыз қанда ВГВ (ВГВ ДНҚ титрі) вирусы концентрациясының жоғарылағаны туралы хабарланды. Джакави препаратымен емді бастар алдында ВГВ болуына скринингтен өту ұсынылады. ВГВ созылмалы инфекциясы бар пациенттерді емдеу және клиникалық нұсқауларға сәйкес бақылау керек.

Белдемелі герпес

Дәрігерлер пациенттерді мүмкіндігінше емді ерте бастау керектігі ұсынысымен белдемелі герпестің ерте белгілері мен симптомдарын мезгілінде анықтауға үйретуі тиіс.

Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия

Джакави препаратымен емдегенде үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатияның (ҮМЛ) дамығаны туралы хабарланды. Дәрігерлер пациенттер байқамауы мүмкін ҮМЛ дамуын жорамалдауға мүмкіндік беретін симптомдарға (мысалы, когнитивтік, психоневрологиялық симптомдар немесе белгілерге) ерекше қырағылық танытуы тиіс. Пациенттер жоғарыда атап көрсетілген симптомдар немесе белгілердің білінуі немесе өршуі тұрғысынан қадағаланып, ал егер ондай симптомдар/белгілер туындаса, невропатологқа жіберілуі және ҮМЛ анықтау тұрғысынан тиісті диагностикадан өтуі тиіс. ҮМЛ күдік туындағанда, әрі қарай препарат дозасын қабылдауды ҮМЛ жоққа шығарылған сәтке дейін тоқтату керек.

Терінің меланомалы емес обыры

Джакави препаратын қабылдаған пациенттерде базальді жасушалы карцинома, жалпақ жасушалы карцинома және Меркель жасушалары карциномасын қоса, терінің меланомалы емес обыры (ТМЕО) жағдайы тіркелген. Бұл пациенттердің көбінің анамнезінде гидроксимочевинамен ұзақ емделу, сондай-ақ осының алдындағы ТМЕО зақымданулары немесе терінің обыралдылық зақымданулары болды. Руксолитинибпен себеп-салдарлық байланысы анықталмаған. Тері обырының даму қаупі жоғары топтағы пациенттер үшін теріні мезгіл-мезгіл зерттеу ұсынылады.

Липидті бейін көрсеткіштерінің бұзылуы/жоғарылауы

Джакави препаратын қабылдау жалпы холестерин, тығыздығы жоғары липопротеид (ТЖЛ) холестерині, тығыздығы төмен липопротеид (ТТЛ) холестерині және триглицеридтерді қоса, липидті бейін көрсеткіштерінің ұлғаюымен байланысты болды. Липидті бейін көрсеткіштерін мониторингтеу және дислипидемияны клиникалық хаттамаларға сәйкес түзету ұсынылады.

Өзара әрекеттесулер

Джакави препаратын СҮР3А4 ферментінің күшті тежегіштерімен немесе СҮР2С9 және СҮР3А4 ферменттерінің қосарлы тежегіштерімен (мысалы, флуконазол) бір мезгілде қолданғанда Джакави препаратының стандартты дозасын шамамен 50%-ға азайту және тәулігіне 2 рет қабылдау керек (4.2 және 4.5-бөлімдерді қараңыз).

Циторедуктивті емді немесе өсудің гемопоэздік факторларын және Джакави препаратын бір мезгілде қолдану зерттелмеген. Бұндай біріктірілімдер арқылы емнің қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген (4.5- бөлімді қараңыз).

Тоқтату синдромы

Джакави препаратымен емді үзгеннен немесе тоқтатқаннан кейін МФ симптомдары шамамен бір апта ішінде қайта оралуы мүмкін. Джакави препаратын қабылдауды тоқтатқан пациенттерде күрделілігі басым жағымсыз құбылыстар, атап айтқанда жедел интеркуррентті аурулар туындаған жағдайлар анықталды. Бұл құбылыстардың туындауына Джакави препаратын қабылдауды күрт тоқтату ықпал еткен-етпегені анықталмаған. Егер препарат қабылдауды күрт тоқтату талап етілмесе, біртіндеп азайтудың клиникалық маңыздылығы дәлелденбесе де Джакавидің дозасын біртіндеп төмендетуді қарастыру керек.

Қосымша заттар

Джакави препаратының құрамында лактоза бар. Тұқым қуалайтын лактоза жағымсыздығы, лактаза тапшылығы және глюкоза-галактаза мальабсорбциясы проблемасы бар пациенттерге бұл дәрілік препаратты қолдануға болмайды.

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір таблеткаға шаққанда 1 ммоль аз натрий (23 мг) бар, яғни құрамында натрий жоқ деуге болады.

4.5 Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Дәрілік өзара әрекеттесулерді зерттеу тек қана ересектердің қатысуымен жүргізілді.

Руксолитиниб СҮР3А4 және СҮР2С9 ферменттері катализдейтін метаболизм жолымен шығарылады. Осылайша, бұл ферменттердің белсенділігін тежейтін дәрілік заттар руксолитиниб әсерін ұлғайтуы мүмкін.

Нәтижесінде руксолитиниб дозасын төмендету талап етілетін өзара әрекеттесулер

СҮР3А4 ферментінің тежегіштері

СҮР3А4 ферментінің күшті тежегіштері (басқаларынан бөлек, боцепревир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, ритонавир, мибефрадил, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазолды қоса)

Дені сау еріктілерде руксолитинибті (бір реттік доза 10 мг) және СҮР3А4 ферментінің күшті тежегіштері кетоконазолмен бір мезгілде қабылдау руксолитинибпен монотерапиямен салыстырғанда орташа ең жоғары концентрациясының (C_{max}) және концентрацияның уақытқа тәуелді қисық астындағы ауданының (AUC) тиісінше 33 және 91 % ұлғаюына әкелді. Кетоконазолмен бір мезгілде қабылдағанда жартылай шығарылу кезеңі 3,7 -ден 6,0 сағатқа дейін ұлғайған.

Руксолитинибті СҮР3А4 ферментінің күшті тежегіштерімен бір мезгілде қабылдағанда руксолитинибтің стандартты дозасын шамамен 50 %-ға төмендету және тәулігіне екі рет қабылдау керек. Пациенттерде (мысалы, аптасына екі рет) цитопения болуын мұқият бақылау керек және емнің қауіпсіздігі мен тиімділігінің көрсеткіштерін ескере отырып, дозаны титрлеу керек (4.2-бөлімді қараңыз).

СҮР2С9 және СҮР3А4 ферменттерінің қосарлы тежегіштері

Дені сау адамдарда руксолитинибті (бір реттік доза 10 мг) СҮР2С9 және СҮР3А4 қосарлы тежегіштерімен, флуконазолмен бірге енгізу, бір ғана руксолитинибпен қолданғанға қарағанда, руксолитинибтің C_x және AUC тиісінше 47% және 232% жоғары болуына әкеледі.

СҮР2С9 және СҮР3А4 ферментінің қосарлы тежегіштері (мысалы, флуконазол) болып табылатын дәрілік заттар қабылдағанда дозаны 50 %-ға төмендетуді қарастыру керек. Руксолитинибті тәулігіне 200 мг асатын дозадағы флуконазолмен бір мезгілде қабылдаудан аулақ болу керек.

Ферменттердің индукторлары

СҮР3А4 ферментінің индукторлары (басқаларынан бөлек, авазимиб, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампин (рифампицин), шайқурайды (*Hypericum perforatum*) қоса)

Пациенттерді мұқият бақылауды жүзеге асыру және емнің қауіпсіздігі мен тиімділігінің көрсеткіштері негізінде дозаны титрлеу керек (4.2-бөлімді қараңыз).

СҮР3А4 ферментінің күшті индукторы рифампициннен кейін (10 күн бойы тәулігіне бір рет 600 мг дозада) руксолитиниб (50 мг бір реттік дозада) қабылдаған дені сау еріктілерде Джакави препаратымен монотерапиядан кейінгіге қарағанда руксолитиниб AUC 70 %-ға аз болды. Руксолитинибтің белсенді метаболиттерінің әсері өзгермеген күйі қалды. Негізінен руксолитинибтің фармакодинамикалық әсері ұқсас болатыны анықталды, бұл СҮР3А4 ферментінің индукциясы фармакодинамикасына ең аз дәрежеде әсер ететінін көрсетеді. Алайда бұндай нәтиже E_{max} жақын болатын фармакодинамикалық әсерге негізделген руксолитинибтің жоғары дозасына байланысты болуы мүмкін. Басында руксолитинибпен және ферменттің күшті индукторымен бір мезгілде емдеу кезінде жеке пациенттерде руксолитиниб дозасын ұлғайту қажет болуы мүмкін.

Руксолитинибке әсер ететін басқа өзара әрекеттесулер

СҮР3А4 ферментінің әлсіз және орташа тежегіштері (басқаларымен бірге ципрофлоксацин, эритромицин, ампренавир, атазанавир, дилтиазем, циметидинді қоса)

Дені сау еріктілерде руксолитинибті (10 мг бір реттік доза) және 500 мг эритромицинді төрт күн бойы тәулігіне 2 рет бір мезгілде қабылдау, руксолитинибтің

монотерапиясымен салыстырғанда, руксолитинибтің C_{max} және AUC тиісінше 8 және 27 % артуына әкелген.

Руксолитинибті СҮРЗА4 ферментінің жеңіл немесе орташа тежегіштерімен (мысалы, эритромицинмен) бір мезгілде қабылдағанда дозаны түзету ұсынылмаған. Дегенмен пациенттер руксолитинибпен және СҮРЗА4 ферментінің орташа тежегіштерімен біріктірілген емнің басында цитопенияның пайда болуына мұқият бақылауда болуы тиіс. Руксолитинибтің басқа дәрілік заттарға әсері

Р-гликопротеинмен немесе басқа тасымалдағыштармен тасымалданатын заттар

Руксолитиниб ішекте Р-гликопротеин белсенділігін және сүт безі обырының резистенттілік ақуызын (СБОРА) бәсеңдетуі мүмкін. Бұл осы дабигатран этексилаты, циклоспорин, розувастатин сияқты, және дигоксин де болуы мүмкін, тасымалдағыштардың субстраттарының жүйелі әсерінің ұлғаюына әкелуі мүмкін. Әсері болатын субстраттардың емдік -дәрілік мониторингін (ЕДМ) немесе клиникалық мониторингін жүзеге асыру ұсынылады.

Егер препараттарды қабылдау аралығы ұзағырақ болса ішекте Р-гликопротеин және СБОРА потенциалды бәсеңдеуі ең төменге жеткізілуі мүмкін.

Өсудің гемопоэздік факторы

Өсудің гемопоэздік факторларын руксолитинибпен бір мезгілде қолдану зерттелмеген. Руксолитинибтің янус-киназаны (JAK) тежеуі өсудің гемопоэздік факторларының тиімділігін төмендететіні немесе өсудің гемопоэздік факторларының руксолитинибтің тиімділігіне- әсер ететіні белгісіз (4.4-бөлімді қараңыз).

Циторедуктивті ем

Циторедуктивті ем мен руксолитинибті бір мезгілде қолдану зерттелмеген. Мұндай бір мезгілде қолдану арқылы емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігі белгісіз (4.4-бөлімді қараңыз).

Дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеулер руксолитинибтің мидазоламның СҮРЗА4 пероральді субстратының метаболизмін бәсеңдетпегендігін көрсетті. Осыны ескере отырып, СҮРЗА4 субстратының әсерінің руксолитинибті олармен бір мезгілде қолданғанда ешбір артуы болжанбайды.

Пероральді контрацептивтер

Дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеу руксолитинибтің құрамында этинилэстрадиол және левоноргестрел бар пероральді контрацептивтің фармакокинетикасына әсер етпегенін көрсетті. Сондықтан бір мезгілде қолданғанда руксолитиниб бұл біріктірілімнің контрацептивтік әсерін азайтатыны күтілмейді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүкті әйелдерде Джакави препаратын қолдану туралы деректер жоқ.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер руксолитинибтің эмбриоуытты және фето-уытты әсері барын көрсеткен. Егеуқұйрықтарда немесе үй қояндарында тератогенділігі байқалмаған. Десе де әсер ету шегі клиникалық ең жоғары дозамен салыстырғанда төмен болды, сондықтан нәтижелердің адам үшін мәні шектеулі (5.3-бөлімді қараңыз). Адам үшін әлеуетті қауіп белгісіз. Сақтық шаралары ретінде Джакави препаратын жүктілік кезінде қолдануға қарсы көрсетілім бар (4.3-бөлімді қараңыз).

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер/контрацепция

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер Джакави препаратымен ем кезінде контрацепцияның тиімді әдістерін қолдануы керек. Джакави препаратымен ем кезінде жүкті болып қалған жағдайда шаранаға төнетін қауіпке байланысты мұқият кеңесе отырып, пайдасы мен қаупінің арақатынасына жеке түрде бағалау жүргізу керек (5.3-бөлімді қараңыз).

Бала емізу

Джакави препараты бала емізу кезеңінде қолданылмауы тиіс (4.3-бөлімді қараңыз), сондықтан егер ем басталса, бала емізуді тоқтату керек. Руксолитинибтің және/немесе

оның метаболиттерінің емшек сүтіне бөлінетіндігі белгісіз. Емшектегі сәби үшін қауіп жоққа шығарылмайды. Жануарларға жүргізілген зерттеулерден алынған қолда бар фармакодинамикалық/

токсикологиялық деректер руксолитинибтің және оның метаболиттерінің емшек сүтіне бөлінетіндігін көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз).

Фертильділік

Руксолитинибтің адамның репродуктивтік функциясына әсері туралы деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер барысында репродуктивтік функцияға еш әсері байқалмады.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Джакави препараты тыныштандыратын әсер етпейді немесе өте аз ғана әсер етеді. Дегенмен Джакави препаратын қабылдағаннан кейін бас айналуын сезінген пациенттерге көлік құралын басқарудан немесе басқа механизмдермен жұмыс жасаудан бас тарту керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Миелофиброз

Көбірек жиілікпен тіркелген жағымсыз дәрілік реакциялар тромбоцитопения және анемия болды.

Гематологиялық жағымсыз реакциялар (Жағымсыз құбылыстарды белгілеудің терминологиясының жалпы критерийлері бойынша кез келген дәреже [СТСАЕ]) анемия (83,4 %), тромбоцитопения (80,5 %) және нейтропения (20,8 %) болды.

Анемия, тромбоцитопения және нейтропения дозаға тәуелді реакциялар болып табылады.

Көбірек жиі кездесетін үш гематологиялық емес жағымсыз реакциялар гематоманы (33,3 %), басқа қан кетулерді (мұрыннан қан кету, операциядан кейінгі қан кету және гематурия) (24,3 %) және бас айнауды (21,9 %) қамтыды.

Зертханалық көрсеткіштердің қалыптан жиілігі көбірек үш гематологиялық емес ауытқуына аланин-аминотрансфераза (40,7 %), аспартат-аминотрансфераза (31,5 %) және гипертриглицеридемия (25,2 %) жоғарылауы жатты. МФ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген 3-фазаның клиникалық зерттеулерінде СТСАЕ бойынша 3-немесе 4-дәрежедегі гипертриглицеридемия, СТСАЕ бойынша 4-дәрежедегі жоғарылаған аспартат-аминотрансфераза немесе аланин-аминотрансфераза немесе гиперхолестеринемия жоғарылауы байқалмаған.

Осы клиникалық зерттеулерде себеп-салдарлық байланысына қарамастан жағымсыз құбылыстарға байланысты препаратты тоқтату пациенттердің 30,0%-ында байқалды.

Нағыз полицитемия

Гематологиялық жағымсыз реакцияларға (СТСАЕ бойынша кез келген дәреже) анемия (61,8 %) және тромбоцитопения (25,0 %) жатады. СТСАЕ бойынша 3- және 4-дәрежедегі анемия немесе тромбоцитопения тиісінше пациенттердің 2,9 және 2,6 %-ында тіркелген. Көбірек жиіліктегі үш гематологиялық емес жағымсыз реакциялар дене салмағының артуы (20,3 %), бас айналуы (19,4 %) және бас ауыруы (17,9 %) болды.

Зертханалық көрсеткіштердің жиірек кездесетін қалыптан үш гематологиялық емес ауытқуына аланин-аминотрансфераза (45,3 %), аспартат-аминотрансфераза (42,6 %) деңгейінің жоғарылауы, сондай-ақ гиперхолестеринемия (34,7 %) жатты. МФ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілетін 3-фазаның клиникалық зерттеулерінде 4-дәрежедегі гиперхолестеринемия немесе 4-дәрежедегі аланин-аминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы (СТСАЕ бойынша дәреже) байқалған жоқ. Бір жағдайда СТСАЕ бойынша 4-дәрежедегі аспартат-аминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы байқалды.

Осы клиникалық зерттеулерде себеп-салдарлық байланысына қарамастан жағымсыз құбылыстарға байланысты препаратты тоқтату пациенттердің 19,4%-ында байқалды.

Клиникалық зерттеулер барысында анықталған жағымсыз дәрілік реакциялардың жиынтық кестесі

МФ бар пациенттерде препаратты қолдану қауіпсіздігі бастапқыда руксолитиниб қабылдау тобына рандомизацияланған пациенттер (n = 301), сондай-ақ бақылау тобынан (n = 156) ауысқаннан кейін руксолитиниб алған пациенттер бойынша деректерді қоса алғанда, 3 фазаның (COMFORT-I және COMFORT-II) екі зерттеуінен ұзақ бақылау барысында алынған деректердің көмегімен бағаланды.

Руксолитинибтің орташа әсері, оның негізінде МФ бар пациенттерде НЛР даму жиілігі анықталды, 30,5 айды құрады (0,3 айдан 68,1 айға дейінгі диапазонда).

НП бар пациенттерде препаратты қолдану қауіпсіздігі бастапқыда руксолитиниб қабылдау тобына рандомизацияланған пациенттер (n = 184), сондай-ақ бақылау тобынан (n = 156) ауысқаннан кейін руксолитиниб алған пациенттер бойынша деректерді қоса алғанда, 3 фазаның екі зерттеуінен (RESPONSE және RESPONSE 2) ұзақ бақылау барысында алынған деректердің көмегімен бағаланды. Руксолитинибтің орташа әсері, оның негізінде НП бар пациенттерде ЖДР даму жиілігі анықталды, 41,7 айды құрады (0,03 айдан 59,7 айға дейінгі диапазонда).

Клиникалық зерттеулер жүргізу бағдарламасында препаратқа жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесі СТСАЕ негізінде бағаланды, мұнда 1-дәреже = жеңіл, 2-дәреже = орташа, 3-дәреже = ауыр, 4-дәреже = өмірге қауіпті.

Клиникалық зерттеулер нәтижесінде анықталған жағымсыз дәрілік реакциялар (1-кесте) MedDRA сөздігіне сәйкес жүйелік-ағзалық класстар бойынша келтіріледі. Әрбір жүйелік-ағзалық класста ең жиі кездесетін жағымсыз реакциялар бірінші кезекте келтіріледі. Бұдан бөлек, жағымсыз дәрілік реакцияның әрқайсысы үшін тиісті жиілік санаты келесі ұғымдарға негізделген: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін); жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін); сирек ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ дейін); өте сирек ($< 1/10\ 000$).

3-кесте. 3 фаза зерттеулері барысында (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2) тіркелген жағымсыз дәрілік реакциялардың туындау жиілігінің санаты

Препаратқа жағымсыз реакция	МФ бар пациенттер үшін жиілік санаты	НП бар пациенттер үшін жиілік санаты
Инфекциялар және паразиттер		
Несеп шығару жолдарының инфекциялары ^{a, d}	Өте жиі	Өте жиі
Белдемелі герпес ^{a, d}	Өте жиі	Өте жиі
Пневмония	Өте жиі	Жиі
Сепсис	Жиі	Жиі емес
Туберкулез ^e	Жиі емес	Белгісіз
ВГВ реактивациясы	Белгісіз ^g	Белгісіз
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар ^{b, e}		
Анемия ^b		
СТСАЕ ^d , 4-дәреже ($< 6,5$ г/дл)	Өте жиі	Жиі емес
СТСАЕ ^d , 3-дәреже ($< 8,0-6,5$ г/дл)	Өте жиі	жиі

СТСАЕ ^d бойынша кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі
Тромбоцитопения ^b		
СТСАЕ ^d , 4-дәреже (< 25 000/мм ³)	Жиі	Жиі емес
СТСАЕ ^d , 3-дәреже (50 000–25 000/мм ³)	Өте жиі	Жиі
СТСАЕ ^d бойынша кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі

Нейтропения ^b		
СТСАЕ ^d , 4-дәреже ($< 500/\text{мм}^3$)	Жиі	Жиі емес
СТСАЕ ^d , 3-дәреже ($< 1000-500/\text{мм}^3$)	Жиі	Жиі емес
СТСАЕ ^d бойынша кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі
Панцитопения ^{b,c}	Жиі	Жиі
Қан кетулер (кез келген қан кетулер, бассүйекішілік қан құйылуды, асқазан-ішектен қан кетуді, гематомалар және басқа қан кетулерді қоса)	Өте жиі	Өте жиі
Асқазан-ішектен қан кету	Өте жиі	Жиі
Гематомалар	Өте жиі	Өте жиі
Бассүйекішілік қан құйылу	Жиі	жиі емес
Басқа қан кетулер (мұрыннан қан кетуді, операциядан кейінгі қан кету- мен гематурияны қоса)	Өте жиі	Өте жиі
Метаболизм және тамақтану тарапынан бұзылулар		
Гиперхолестеринемия ^b СТСАЕ ^d , кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі
Гипертриглицеридемия ^b СТСАЕ ^d , кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі
Салмақ қосу ^a	Өте жиі	Өте жиі
Жүйке жүйесінің тарапынан бұзылулар		
Бас айналу ^a	Өте жиі	Өте жиі
Бас ауыру ^a	Өте жиі	Өте жиі
Асқазан-ішек жолы бұзылулары		
Липаза деңгейінің жоғарылауы, СТСАЕ ^d бойынша кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі
Іш қату ^a	Өте жиі	Өте жиі
Метеоризм ^a	Жиі	Жиі
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар		

Аланин-аминотрансфераза ^b жоғарылығы		
СТСАЕ ^d , 3-дәреже (> 5x – 20 x ҚЖШ)	Жиі	Жиі
СТСАЕ ^d бойынша кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі
Аспаргат-аминотрансфераза ^b жоғарылығы		
СТСАЕ ^d бойынша кез келген дәреже	Өте жиі	Өте жиі

Қантамырлар тарапынан бұзылулар		
Гипертония ^a	Өте жиі	Өте жиі
^a Жиілігі жағымсыз құбылыстардың деректері негізінде анықталған. – Жағымсыз дәрілік реакциясының (ЖДР) бірнеше жағдайы бар зерттеу қатысушысы осы ЖДР санатында тек бір рет ескеріледі. – Тіркелген ЖДР ем кезінде және ем аяқталғаннан кейін 28 күн ішінде туындаған. ^b Зертханалық көрсеткіштер негізіндегі жиілігі. – ЖДР бірнеше жағдайы бар зерттеу қатысушысы осы ЖДР санатында тек бір рет ескеріледі. – Тіркелген ЖДР ем кезінде және ем аяқталғаннан кейін 28 күн ішінде туындаған. ^c Панцитопения сол зертханалық бағалауда бір мезгілде гемоглобин деңгейі <100 г / л, тромбоциттер саны <100x10 ⁹ / л және нейтрофилдер саны <1,5x10 ⁹ / л (немесе нейтрофилдер саны болмаса, 2-дәрежедегі лейкоциттердің төмен деңгейі) ретінде анықталады. ^d Жағымсыз құбылыстарды белгілеу үшін терминологияның жалпы критерийлері (СТСАЕ), 3.0 нұсқасы; 1- дәреже = жеңіл, 2- дәреже = орташа, 3- дәреже = ауыр, 4- дәреже = өмір үшін қауіпті. ^e Бұл ЖДР мәтінде сипатталған. ^f ЖДР туралы мәліметтер тіркеуден кейінгі қолдану барысында алынды.		

Препаратты тоқтатқаннан кейін пациенттерде қажу, сүйектің ауыруы, қызба, қышыну, түнгі тершеңдік, симптоматикалық спленомегалия және дене салмағын жоғалту сияқты МФ симптомдарының қайта оралуы байқалуы мүмкін. МФ бар пациенттер қатыстырылған клиникалық зерттеулерде МФ симптомдары бойынша жалпы бағалау препарат қолдануды тоқтатқаннан кейін 7 күн ішінде бастапқы деңгейінің мәніне біртіндеп қайта оралған (4.4-бөлімді қараңыз).

Жекелеген жағымсыз дәрілік реакциялардың сипаттамасы

Анемия

МФ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген 3-фазаның клиникалық зерттеулерінде СТСАЕ бойынша 2- немесе одан жоғары дәрежедегі анемияның бірінші пайда болуының орташа уақыты 1,5 айды құрады. Бір пациент (0,3 %) анемияның дамуы салдарынан емді тоқтатты.

Руксолитиниб қабылдаған пациенттерде орташа алғанда гемоглобин құрамының азаюы бастапқы көрсеткіштен төмен ең жоғары төмен деңгейге 10 г/л емнің 8-12 аптасынан кейін жетті, ал одан әрі қарай гемоглобин деңгейі біртіндеп жоғарылады және бастапқы көрсеткіштен шамамен 5 г/л төмен жаңа деңгейде сақталды. Бұл көрініс пациенттерде олар ем кезінде трансфузия алған-алмағандығына байланыссыз байқалды.

Плацебо бақыланатын COMFORT-I рандомизацияланған зерттеулерде Джакави препаратын қабылдаған МФ бар 60,6 % пациентте және плацебо алған МФ бар 37,7 % пациенттерде рандомизацияланған ем барысында эритроциттерді құю жүргізілген. COMFORT-II зерттеулерде эритроцитарлық массаны құю жиілігі Джакави препаратын қабылдаған топта 53,4 %, ең жақсы қолжетімді ем қабылдаған пациенттер тобында 41,1 % құрады.

Негізгі зерттеулердің рандомизацияланған кезеңінде анемия НІІ бар пациенттерде МФ бар пациенттермен салыстырғанда сирек туындаған (82,4 %-бен салыстырғанда 40,8 %). НІІ бар пациенттер тобында СТСАЕ 3- және 4-дәрежедегі жағымсыз құбылыстары 2,7 %-ында тіркелді, сонымен бірге МФ бар пациенттерде жағымсыз құбылыстар 42,56 %-ды құрады.

Тромбоцитопения

3-фазаны клиникалық зерттеулерде МФ бар пациенттерде ауырлығы 3 немесе 4-дәрежедегі тромбоцитопения дамуының орташа кезеңі шамамен 8 аптаны

кұраған. Тромбоцитопения әдетте дозаны төмендеткенде немесе емді тоқтатқанда қайтымды болды. Тромбоциттер деңгейі орташа 14 күн ішінде $50\,000/\text{мм}^3$ астам мәнге дейін қалпына келген. Тромбоциттік масса трансфузиясының рандомизацияланған-кезеңі ішінде руксолитиниб препаратын алған пациенттердің 4,7% - ында және бақылау тобындағы пациенттердің 4,0% - ында жүргізілді. Тромбоцитопенияның дамуы салдарынан емді тоқтату руксолитиниб қабылдаған пациенттердің 0,7%-да және емнің бақылау режимінде болған пациенттердің 0,9%-да байқалды. Руксолитиниб қабылдауды бастар алдында тромбоциттер саны $100.000/\text{мм}^3$ -ден $200.000/\text{мм}^3$ дейінгі пациенттерде, тромбоциттер- саны $>200.000/\text{мм}^3$ (38,5%-бен салыстырғанда 64,2%) құрайтын пациенттермен салыстырғанда, 3 немесе 4-дәрежедегі тромбоцитопения туындау жиілігі жоғарырақ болды.

Негізгі зерттеулердің рандомизацияланған кезеңінде тромбоцитопения жағдайларының саны МФ бар пациенттердегіге (69,8 %) карағанда НП бар пациенттерде (16,8 %) аз болды. Ауыр дәрежедегі тромбоцитопения (яғни СТСАЕ бойынша 3- және 4-дәрежедегі) туындау жиілігі МФ бар пациенттердегімен (11,6 %) салыстырғанда НП бар пациенттерде (2,7 %) төмен болды.

Нейтропения

МФ бар пациенттерде 3- фазаны клиникалық зерттеулерде ауырлығы 3 немесе 4-дәрежедегі нейтропения дамуының орташа кезеңі 12 аптаны құрады. Рандомизацияланған кезең ағымында нейтропения дамуы салдарынан кезекті дозаны қабылдаудың кешігуі немесе дозаны азайту туралы 1,0 % пациентте хабарланды және нейтропенияның дамуы салдарынан 0,3 % пациентте емдеу тоқтатылған.

3-фазаның клиникалық зерттеулерінің рандомизацияланған кезеңі кезінде НП бар пациенттердің қатысуымен руксолитиниб қабылдаған пациенттердің 1,6%-ында нейтропенияның дамуы салыстырмалы препараттармен ем қабылдаған пациенттердің 7%-ымен салыстырғанда тіркелген. Руксолитиниб тобында біреуінде СТСАЕ бойынша 4- дәрежедегі нейтропения дамыған. Руксолитинибпен емделген пациенттерді кейінгі бақылаудың ұзақ кезеңі ішінде екі пациентте СТСАЕ бойынша 4-дәрежедегі нейтропенияның дамуы байқалды.

Қан кетулер

МФ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген 3-фазалы негізгі зерттеулерде қан кетулер руксолитиниб- қабылдаған 32,6 % пациентте (бассүйекішілік қан құйылу, асқазан-ішектен қан кету, гематомалар және басқа қан кетулерді қоса) және емнің эталондық түрін (плацебо немесе ең жақсы қолжетімді ем) қабылдаған 23,2 % пациентте тіркелген. Руксолитиниб немесе емнің эталондық түрін қабылдаған пациенттерде ауырлығы 3-4 дәрежедегі қан кетулердің даму жиілігі ұқсас (3,1 %-бен салыстырғанда 4,7 %) болды. Ем уақытында қан кетулер дамыған пациенттердің көпшілігінде гематомалар туралы хабарланған (65,3 %). Гематома жағдайлары емнің эталондық емдеу тобымен салыстырғанда руксолитиниб қабылдаған пациенттерде жиі анықталды (11,6 % салыстырғанда 21,3 %). Бассүйекішілік - қан құйылулар руксолитиниб қабылдаған 1 % пациентте және емнің эталондық түрін қабылдаған 0,9 % пациентте тіркелді. Асқазан-ішектен қан кету руксолитиниб қабылдаған 5 % пациентте және емнің эталондық түрін қабылдаған 3,1 % пациентте тіркелді. Қан кетулердің басқа түрлері (мұрыннан -қан кету, операциядан кейінгі қан кетулер және гематурияны қоса) руксолитиниб қабылдаған пациенттердің 13,3%-ында және емнің эталондық түрін қабылдаған пациенттердің 10,3%-ында анықталды.

МФ бар пациенттердің қатысуымен 3-фазаның клиникалық зерттеулері барысында кейінгі бақылаудың ұзақ кезеңі ішінде қан кету дамуының жинақталған жиілігі кейінгі бақылау кезеңінің ұлғаюына пропорционалды түрде жоғарылады. Гематомалардың пайда болуы туралы жиі хабарланды (33,3 %). Бассүйекішілік қан құйылу және асқазан-ішектен қан кетулер тиісінше пациенттердің 1,3 және 10,1% -ында тіркелген.

Қатысушылары ЖК бар пациенттер болып табылған 3-фазаның базалық зерттеуінің салыстырмалы кезеңінде, қан кетулер (бассүйекішілік қан кетулерді, асқазан-ішектен қан кетулерді, гематомаларды және басқа қан кетулерді қоса алғанда) руксолитиниб қабылдаған пациенттердің 16,8% - ында, RESPONSE зерттеу барысында қолда бар емдеу түрлерінің ең жақсысын алған пациенттердің 15,3% - ында және RESPONSE 2 зерттеу барысында ең үздік қолжетімді ем алған пациенттердің 12,0% - ында тіркелген. Гематомалар руксолитиниб қабылдаған пациенттердің 10,3 %-ында, RESPONSE зерттеу барысында қолда бар емдеу түрлерінің ең жақсысын алған пациенттердің 8,1%-ында және RESPONSE 2 зерттеу барысында ең жақсы қолжетімді ем алған пациенттердің 2,7%-ында тіркелді. Руксолитиниб қабылдаған пациенттерде бассүйекішілік қан құйылу немесе асқазан-

ішектен қан кету жағдайлары байқалған жоқ. Руксолитиниб қабылдаған бір пациентте 3-дәрежедегі қан кету - (операциядан кейінгі қан кету) пайда болды; 4-дәрежедегі қан кетулер тіркелмеген. Қан кетудің басқа түрлері (мұрыннан қан кетуді, операциядан кейінгі - қан кетуді, қызыл иектің қанағыштығын қоса алғанда) руксолитиниб қабылдаған пациенттердің -8,7%-ында, RESPONSE зерттеу барысында қолда бар емдеу түрлерінің ең жақсысын алған пациенттердің 6,3%-ында және RESPONSE 2 зерттеу барысында ең үздік қолжетімді ем алған пациенттердің 6,7%-ында тіркелген.

Кейінгі бақылаудың ұзақ кезеңі ішінде НП бар пациенттердің қатысуымен 3-фазаның клиникалық зерттеулері барысында қан кету дамуының жинақталған жиілігі кейінгі бақылау кезеңінің ұлғаюына пропорционалды түрде жоғарылады. Гематомалардың пайда болуы туралы жиі хабарланды (17,4 %). Бассүйекішілік қан құйылу және асқазан-ішектен қан кетулер тиісінше пациенттердің 0,3 және 3,5%-ында тіркелген.

Инфекциялар

МФ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілетін 3-фазаның базалық зерттеулерінде 3-және 4-дәрежедегі ауырлық дәрежесіндегі несеп шығару жолдарының инфекциясы пациенттердің 1,0%-ында, белдемелі герпес пациенттердің 4,3%-ында және туберкулез пациенттердің 1,0%-ында байқалды. 3-фазаның клиникалық зерттеулерінде пациенттердің 3,0%-ында сепсис туралы хабарланған. Руксолитинибпен емделген пациенттерді кейінгі бақылаудың ұзақ кезеңі ішінде уақыт өте келе сепсис жағдайлары жиілігінің ұлғаюына ешқандай үрдіс байқалмады.

НП бар пациенттер қатысқан 3-фазаның негізгі зерттеуінің рандомизацияланған кезеңінде СТАЕ бойынша 3-дәрежедегі несеп шығару жолдарының инфекциясының бір (0,5 %) жағдайы хабарланды және 4-дәрежедегі несеп шығару жолдарының инфекциясы болған жоқ. НП бар пациенттерде (4,3 %) және МФ бар пациенттерде (4,0 %) белдемелі герпес жағдайларының жиілігі бірдей болды. НП бар пациенттер тобында СТАЕ бойынша 3-дәрежедегі постгерпестік невралгия туралы бір хабарлама болды. Руксолитинибпен ем қабылдаған пациенттердің 0,5%-ында пневмонияның дамуы туралы салыстырмалы препараттармен ем қабылдаған пациенттердің 1,6%-ымен салыстырғанда хабарланды. Руксолитиниб тобында сепсистің дамуы немесе туберкулездің пайда болуы туралы хабарланған жоқ.

НП бар пациенттердің қатысуымен 3-фазаның клиникалық зерттеулері барысында кейінгі бақылаудың ұзақ кезеңі бойы несеп шығару жолдары инфекцияларының жиі даму жағдайлары (11,8 %), белдемелі герпестің (14,7 %) және пневмонияның (7,1%) жиі жағдайлары туралы хабарланды. Пациенттердің 0,6%-ында сепсистің дамуы туралы хабарланды. Ұзақ мерзімді келесі бақылау барысында туберкулездің пайда болу жағдайлары туралы хабарланған жоқ.

Липаза деңгейінің жоғарылауы

RESPONSE клиникалық зерттеуінің рандомизацияланған кезеңінде липаза деңгейінің жоғарылауы бақылау тобымен (8,1%) салыстырғанда руксолитиниб тобында (18,2%) анағұрлым айқын болды. Сонымен қатар, руксолитиниб тобы мен бақылау тобы арасындағы айырмашылықтар көбінесе 1-дәреженің жоғарылауына қатысты байқалды.

>2 липаза деңгейінің жоғарылау жиілігі екі топта да салыстырмалы болды. RESPONSE 2 зерттеуінде липаза деңгейінің жоғарылау жиілігі екі топта да салыстырылды (тиісінше 10,8 және 8%). НП бар пациенттердің қатысуымен 3-фазаның клиникалық зерттеулері барысында кейінгі бақылаудың ұзақ кезеңі бойы 3-дәрежедегі (7,4 %) және 4-дәрежедегі (0,9%) липаза деңгейінің жоғарылау жағдайлары туралы хабарланды. Липаза деңгейі жоғары пациенттерде панкреатиттің қатар жүретін белгілері мен симптомдары тіркелген жоқ.

МФ бар пациенттердің қатысуымен 3-фазаның клиникалық зерттеулерінде руксолитиниб тобындағы пациенттердің 18,7 және 19,3%-ында және бақылау тобындағы пациенттердің 16,6 және 14,0%-ында липаза деңгейінің жоғарылауы туралы хабарланған, тиісінше COMFORT-I және COMFORT-II зерттеулері үшін. Липаза деңгейі жоғары пациенттерде панкреатиттің қатар жүретін белгілері мен симптомдары тіркелген жоқ.

Жоғары систолалық артериялық қысым

МФ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілетін 3-фазаның базалық клиникалық зерттеулерінде систолалық артериялық қысымның бастапқы көрсеткішпен салыстырғанда 20 мм с.б. немесе одан да жоғарылауы 31,5% пациентте бақылау тобындағы пациенттердің 19,5% - ымен салыстырғанда кем дегенде бір тексеруде тіркелді. COMFORT-I зерттеуінде (МФ бар пациенттер) бастапқы көрсеткішпен салыстырғанда систолалық АҚ орташа жоғарылауы плацебо тобында 2-5 мм с. б. төмендеуімен салыстырғанда руксолитиниб қабылдаған пациенттерде 0-2 мм с.б. құрады. COMFORT-II зерттеуінде орташа мәндер руксолитиниб- алған пациенттер мен МФ бар бақылау тобындағы пациенттер арасындағы елеусіз айырмашылықты көрсетті. НП бар пациенттер қатысқан негізгі зерттеулердің рандомизацияланған кезеңінде ЕЖҚЕ тобындағы 2 мм сын. бағ. төмендеуімен салыстырғанда систолалық артериялық қысымның орташа мәні руксолитиниб қабылдаған топта 0,65 мм сын. бағ. жоғарылады.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Джакави препаратының артық дозалануы кезіндегі антидот белгісіз. 200 мг-ға дейінгі бір реттік дозаларды қолданған кезде қолайлы қысқа мерзімді төзімділік байқалды. Ұсынылған бірнеше реттік дозадан асып кету лейкопенияны, анемияны және тромбоцитопенияны қоса алғанда, миелосупрессия деңгейінің жоғарылауымен байланысты болды. Мұндай жағдайларда тиісті демеуші терапия қолданылады.

Гемодиализ жүргізу организмнен руксолитинибтің шығарылуын жеделдетеді деп күтілмейді.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық препараттар басқа. Протеинкиназа тежегіштері. Руксолитиниб.

АТХ коды L01XE18

Әсер ету механизмі

Руксолитиниб янус-киназаның (JAK) JAK1 және JAK2 (JAK1 және JAK2 ферменттері үшін IC₅₀ мәні сәйкесінше 3,3 нмоль және 2,8 нмоль) селективті тежегіші болып табылады. Бұл ферменттер қан өндіру мен иммундық жүйе үшін маңызды цитокиндер мен өсу факторларының сигналдарын беруде делдал болып табылады.

Миелофиброз және нағыз полицитемия - бұл миелопролиферативті ісіктер, олар JAK1 және JAK2 сигналдарының берілуін реттеудің бұзылуымен бірге жүреді. Реттеудің бұзылуының негізінде функцияны алу үшін JAK-STAT мутациясының жолын белсендіретін айналымдағы цитокиндердің жоғары деңгейлері жатыр, мысалы, JAK2V617F мутациясы, сонымен қатар теріс реттеуші механизмдердің жоққа шығаруға әкеледі. МВ бар пациенттерде JAK2V617F мутация мәртебесіне қарамастан JAK сигналдарын беруде реттеудің бұзылуы байқалады. JAK2-де (V617F немесе экзон 12) белсенді мутация НП бар пациенттердің > 95%-ында байқалады.

Руксолитиниб 80-320 нмоль диапазонында IC₅₀-мен мутацияланған JAK2V617F ақуызын экспрессиялау арқылы гематологиялық қатерлі ісіктердің цитокинге тәуелді жасушалық модельдерінде, сондай-ақ цитокинге тәуелсіз Ba/F3 пролиферациялық жасушаларына айналған JAK-STAT- жолы бойынша сигнал беруді және жасушалардың пролиферациясын тежейді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Руксолитиниб дені сау адамдардың, МФ бар пациенттердің және НП бар пациенттердің жаңа алынған қанында цитокинмен индукцияланатын STAT3 фосфорлануын тежейді. Руксолитинибті қолдану дені сау адамдарда да, МФ бар пациенттерде де 8 сағаттан кейін бастапқы деңгейге жақын мәндерге фосфорлану көрсеткіштерін қайтара отырып, препарат дозасын қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң STAT3 фосфорлануының барынша бәсеңдеуіне әкеледі, бұл бастапқы препараттың немесе белсенді метаболиттердің жинақталуының жоқтығын көрсетеді.

Бастапқы кезеңде МФ бар пациенттерде ФНПа, ИЛ-6 және СРБ сияқты жүйелі симптомдардың пайда болуымен байланысты қабыну маркерлерінің жоғарылауы руксолитинибпен емдеуден кейін төмендеді. Уақыт өте келе МФ бар пациенттерде руксолитинибпен емдеудің фармакодинамикалық әсеріне төзімділік белгілері дамымаған.

Осыған ұқсас НП бар пациенттерде бастапқы көрсеткіштермен салыстырғанда қабыну маркерлерінің деңгейі жоғарылаған және осы маркерлердің деңгейі руксолитинибпен емделгеннен кейін төмендеген.

Сау қатысушыларда QT-аралығы шамасын мұқият зерделеу кезінде руксолитинибті бір реттік дозада 200 мг терапиялық дозадан асқанға дейін қолданғанда QT/QTc ұзаруының ешқандай белгілері табылған жоқ, бұл руксолитинибтің жүрек реполяризациясына ешқандай әсер етпейтінін көрсетеді.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Миелофиброз

3-фазаның (COMFORT-I және COMFORT-II) екі рандомизацияланған зерттеулері МФ (бастапқы МФ, шынайы полицитемия фонында МФ немесе эссенциалдық тромбоцитемия аясында МФ) бар пациенттердің қатысуымен жүргізілді. Екі зерттеуде де пациенттерде қабырға доғасынан кем дегенде 5 см төмен пальпация жасалатын спленомегалия байқалды және пациенттер Халықаралық жұмыс тобы (IWG) анықтаған бірыңғай критерийлер негізінде тәуекелдің аралық 2-санатына немесе тәуекелдің жоғары санатына жатады. Джакави препаратының бастапқы дозасы тромбоциттер санын ескере отырып анықталды.

Тромбоциттер саны $\leq 100\ 000 / \text{мм}^3$ болатын пациенттер COMFORT зерттеулеріне қосу критерийлеріне сәйкес келмеді, бірақ 69 пациент EXPAND зерттеуіне, МФ (бастапқы МФ, шынайы полицитемия аясында МФ немесе эссенциалдық тромбоцитемия аясында

МФ) және тромбоциттердің бастапқы саны $\geq 50\ 000$ және $< 100\ 000/\text{мм}^3$ пациенттерде дозаны іріктеу бойынша Іb фазасындағы ашық зерттеуге енгізілді.

COMFORT-I зерттеуі салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, плацебо бақыланатын зерттеу болды, ол 309 пациенттің қатысуымен жүргізілді, олар қолжетімді емге төзімді немесе қолжетімді ем алуға үміткер емес болды. Тиімділік бойынша күтілетін бастапқы нәтиже магниттік-резонанстық томография (МРТ) немесе компьютерлік томография (КТ) арқылы бағалауға сәйкес 24 аптадан кейін көкбауыр көлемі көрсеткіштерінің бастапқы деңгейімен салыстырғанда $\geq 35\%$ - ға төмендеген пациенттердің үлесі болды.

Салдарлы күтілетін нәтижелерге көкбауыр көлемінің бастапқы деңгейімен салыстырғанда $> 35\%$ азаюын ұстап тұрудың ұзақтығы жатады; симптомдарды жалпы бастапқы бағалаумен салыстырғанда $> 50\%$ -ға азайтуға қол жеткізген пациенттер үлесі; пациент күнделігін қолданумен бағалауға сәйкес 24 аптадан кейінгі симптомдарын жалпы бағалаудың өзгерістері, миелофиброз (MFSAF) симптомдарын v2.0 нұсқа, сондай-ақ жалпы тірі қалу көрсеткіштерін бағалаудың модификацияланған Формасын көрсететін.

COMFORT-II зерттеулері 219 пациент қатыстырылған ашық рандомизацияланған зерттеу болып табылады. Пациенттер руксолитиниб қабылдау және қолжетімді ең жақсы ем арқылы емдеуге 2 : 1 арақатынасында рандомизацияланған. Емнің ең жақсы қолжетімді тобындағы 47 % пациенттер гидроксимочевина алған, ал 16 % пациент глюкокортикоид қабылдаған. Тиімділігі бойынша бастапқы күтілетін нәтиже МРТ немесе КТ көмегімен бағалауға сәйкес 48 аптадан кейін бастапқы деңгеймен салыстырғанда көкбауыр көлемінің $\geq 35\%$ азаюына қол жеткізген пациенттердің үлесі болды.

Салдарлық күтілетін нәтижелер 24 аптадан кейін бастапқы деңгеймен салыстырғанда көкбауыр көлемінің $\geq 35\%$ азаюына қол жеткізген пациенттердің үлесін және бастапқы деңгеймен салыстырғанда көкбауыр көлемінің $\geq 35\%$ төмендеуін ұстап тұру ұзақтығын қамтыды.

COMFORT-I және COMFORT-II зерттеулерінде пациенттердің бастапқы демографиялық көрсеткіштері мен аурудың сипаттамалары емдеу топтары арасында салыстырмалы болды.

4-кесте.

COMFORT-I зерттеулеріндегі 24 сағаттан кейінгі және COMFORT-II (ITT) зерттеулеріндегі 48 аптадан кейінгі бастапқы деңгеймен салыстырғанда көкбауыр көлемі $> 35\%$ кішірейген пациенттердің пайызы

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Джакави (n = 155)	Плацебо (n = 153)	Джакави (n = 144)	Ең жақсы қолжетімді терапия (n = 72)
Уақытты бақылау сәттері	24-апта		48-апта	
Көкбауыр көлемі $\geq 35\%$ -ға кішірейген пациенттердің саны (%)	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
Сенімділік аралығы 95 %	34.1, 50,1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0
P мәні	< 0.0001		< 0.0001	

Джакави препаратын қолдану тобындағы пациенттердің едәуір үлкен үлесі бастапқы деңгеймен салыстырғанда көкбауыр көлемінің $> 35\%$ - ға (2-кесте), JAK2V617F

мутациясының немесе аурудың кіші түрінің болуына немесе болмауына қарамастан- (бастапқы МФ, нағыз полицитемия аясындағы МФ, эссенциалдық тромбоцитемия аясындағы МФ) төмендеуіне қол жеткізді.

5-кесте. JAK мутация статусын ескере отырып, бастапқы деңгеймен салыстырғанда көкбауыр көлемі > 35% кішірейген пациенттердің пайызы (қауіпсіздік бойынша деректер жиынтығы)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	«Джакави»		Плацебо		«Джакави»		Ең жақсы қолжетімді терапия	
JAK мутациясы бойынша пациенттің статусы	Оң (n = 113) n (%)	Теріс (n = 40) n (%)	Оң (n = 121) n (%)	Теріс (n = 27) n (%)	Оң (n = 110) n (%)	Теріс (n = 35) n (%)	Оң (n = 49) n (%)	Теріс (n = 20) n (%)
Көкбауыр көлемі \geq 35% -кішірейген пациенттердің саны (%)	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Уақыттың бақылау сәті	24 аптадан кейін				48 аптадан кейін			

Джакави қабылдаған кезде көкбауыр тарапынан реакцияны (> 35% кемү) кем дегенде 24 апта бойы ұстап тұру ықтималдығы COMFORT-I зерттеуінде 89%-ды және COMFORT-II зерттеуінде 87% - ды құрады; 52% - да COMFORT-II зерттеуінде көкбауыр тарапынан реакцияны қолдау кем дегенде 48 апта сақталды.

COMFORT-I зерттеуінде Джакави препаратын қабылдау тобындағы қатысушылардың 45,9%-ы 24 аптадан кейін симптомдарды жалпы бағалаудың бастапқы деңгейімен салыстырғанда \geq 50% жақсаруға жетті (MFSAF v2.0 пациенттің күнделігі арқылы жүргізілді), плацебо тобындағы 5,3% - бен салыстырғанда (хи-шаршы критерийін пайдалана отырып, $p < 0,0001$). Обыр ауруларын емдеу саласындағы зерттеулердің еуропалық ұйымының (EORTC QLQ C30) өмір сүру сапасын бағалауға арналған сауалнаманың көмегімен бағаланған 24 аптадан кейін денсаулықтың жалпы жағдайындағы орташа өзгеріс Джакави препаратын алған топ үшін +12,3 және плацебо тобы үшін -3,4 ($p < 0,0001$) құрады.

COMFORT-I зерттеуінде кейінгі бақылаудың орташа кезеңі 34,3 ай өткеннен кейін руксолитиниб қабылдау тобына рандомизацияланған пациенттерде өлім коэффициенті плацебо тобына рандомизацияланған пациенттерде 35,1%-бен салыстырғанда 27,1% - ды құрады; ТҚ (сәттік тәуекелдер қатынасы) 0,687; 95% сенімділік аралығы (СА) 0,459-1,029; $p = 0,0668$.

COMFORT-I зерттеуінде кейінгі бақылаудың орташа кезеңі 61,7 ай өткеннен кейін руксолитиниб қабылдау тобына рандомизацияланған пациенттерде өлім-жітім коэффициенті плацебо тобына рандомизацияланған пациенттерде 53,2% - бен (154 пациенттің 82-і) салыстырғанда 44,5% - ды (155 пациенттің 69-ы) құрады. Руксолитиниб қабылдау тобында плацебо тобымен салыстырғанда өлім қаупінің 31%-ға азайғаны анықталды (ТҚ 0,69; 95% СА 0,50-0,96; $p = 0,025$).

COMFORT-II зерттеуінде кейінгі бақылаудың орташа кезеңі 34,7 ай өткеннен кейін руксолитиниб қабылдау тобына рандомизацияланған пациенттерде өлім коэффициенті

ең жақсы қолжетімді ем (ЕКЕ) алу тобына рандомизацияланған пациенттерде 30,1%-бен салыстырғанда 19,9% - ды құрады; ТҚ 0,48; 95% СА 0,28-0,85; $p = 0,009$. Екі зерттеуде де руксолитиниб алу- тобында байқалған өлім-жітімнің неғұрлым төмен коэффициенттері негізінен нағыз полицитемия және эссенциалды тромбоцитемия аясында дамыған ауруы бар пациенттердің- қосалқы топтарында алынған нәтижелермен негізделген.

COMFORT-II зерттеуінде кейінгі бақылаудың орташа кезеңі 55,9 ай өткеннен кейін руксолитиниб қабылдау тобына рандомизацияланған пациенттерде өлім коэффициенті ең жақсы қолжетімді терапия (ЖҚТ) алу тобына рандомизацияланған пациенттерде 47,9% - бен (73-тен 35 пациент) салыстырғанда 40,4% - ды (146-дан 59 пациент) құрады. Руксолитиниб қабылдау тобында ЖҚТ тобымен салыстырғанда өлім қаупінің 33%-ға төмендеуі анықталды (ТҚ 0,67; 95% СА 0,44-1,02; $p = 0,062$).

Нағыз полицитемия

Белсенді препарат бойынша рандомизацияланған ашық бақыланатын 3-фазаны зерттеу (RESPONSE) LeukemiaNet (ELN) Еуропалық желісінің халықаралық жұмыс тобы жариялаған жарияланған критерийлер негізінде айқындалған гидроксимочевинге резистенттілігі немесе оған төзімсіздігі бар 222 пациенттің қатысуымен жүргізілді. Руксолитиниб қабылдау тобына 110 пациент және ЖҚТ тобына 112 пациент-рандомизацияланды. Джакави препаратының бастапқы дозасы тәулігіне 2 рет 10 мг құрады. Содан кейін жекелеген пациенттердегі дозалар ең жоғары дозасы тәулігіне 2 рет 25 мг емнің төзімділігі- мен тиімділігі негізінде түзетілді. ЖҚТ-ны зерттеуші пациенттердің жеке ерекшеліктерін ескере отырып таңдады және гидроксимочевина (59,5 %), интерферон/пегилденген интерферон (11,7 %), анагрелид (7,2 %), пипоброман (1,8 %) және бақылаулар (15,3%) болды.

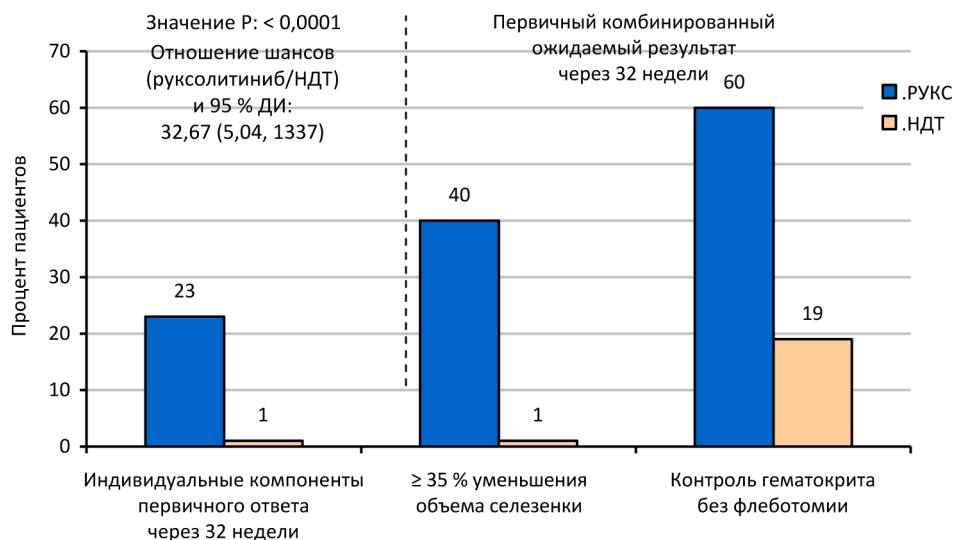
Пациенттердің бастапқы демографиялық деректері мен аурудың сипаттамалары емдеудің екі тобы арасында- салыстырмалы болды. Орташа жасы 60 жасты құрады (диапазон 33-тен 90 жасқа дейін). Руксолитиниб қабылдау тобындағы пациенттер анамнезінде орта есеппен 8,2 жыл бойы НП болған және бұрын орта есеппен шамамен 3 жыл бойы гидроксимочевина алған. Пациенттердің көпшілігі (>80 %) іріктеудің алдында 24 апта ішінде кем дегенде екі қан алудан өтті. Ұзақ мерзімді өмір сүру және аурудың асқыну жиілігі туралы салыстырмалы мәліметтер жоқ.

Бастапқы біріктірілген күтілетін нәтиже 32 аптадан кейін бастапқы деңгеймен салыстырғанда қан алуда қажеттілік өлшемдерінің (гематокриттің бақылау көрсеткіші) болмауына және көкбауыр көлемінің $\geq 35\%$ кішіреюіне қол жеткізген пациенттердің үлесі болды. Қан алу қажеттілігі критерийлері гематокриттің расталған көрсеткіші ретінде $> 45\%$, яғни гематокриттің бастапқы мәнінен кемінде 3 пайыздық тармаққа жоғары немесе гематокриттің расталған көрсеткіші $> 48\%$, қай мән аз болғанына байланысты анықталды. Негізгі қайталама күтілетін нәтижелерге 48 аптадан кейін бастапқы күтілетін нәтижеге қол жеткізілген және үдеу байқалмаған пациенттердің үлесі, сондай-ақ 32 аптадан кейін толық гематологиялық ремиссияға жеткен пациенттердің үлесі кірді.

Зерттеу өзінің негізгі мақсатына жетті және Джакави препаратын қабылдаған топтағы пациенттердің жоғары пайызы бастапқы біріктірілген күтілетін нәтижеге және жеке күтілетін нәтижелердің әрқайсысына қол жеткізді. Джакави препаратын қабылдаған пациенттердің едәуір көпшілігінде (23%) ЖҚТ тобымен (0,9%) салыстырғанда бастапқы жауап ($p < 0,0001$) байқалды. Гематокриттің бақылау көрсеткішіне Джакави препаратын алған топтағы пациенттердің 60%-ында ЖҚТ тобындағы 18,8%-бен салыстырғанда қол жеткізілді және көкбауыр көлемінің $\geq 35\%$ -ы Джакави препаратын алған топтағы пациенттердің 40%-ында ЖҚТ тобындағы 0,9%-бен салыстырғанда байқалды (1-сурет). Сондай-ақ, күтілген екі негізгі салдарлық нәтижеге қол жеткізілді. Толық гематологиялық ремиссияға жеткен пациенттердің үлесі Джакави препаратын алған топта ЖҚТ тобындағы 8,0% - бен ($p = 0,0013$) салыстырғанда 23,6% - ды құрады, ұзақ

мерзімді бастапқы жауабы бар пациенттердің үлесі 48 аптадан кейін Джакави препаратын алу тобында ЖҚТ тобындағы 0,9% - бен ($p < 0,0001$) салыстырғанда 20% - ды құрады.

1-сурет. 32 аптадан кейін негізгі күтілетін нәтижеге және негізгі күтілетін нәтиженің компоненттеріне жеткен пациенттер



Симптомдардың субъективті төзімділігі 14 сұрақтан тұратын MPN-SAF симптомдарының (TSS) жалпы бағасын ескеретін пациенттің электронды күнделігін қолдану арқылы бағаланды. 32 аптадан кейін руксолитиниб қабылдаған пациенттердің 49 және 64%-ы ЖҚТ тобындағы пациенттердің тек 5 және 11%-ымен салыстырғанда сәйкесінше TSS-14 және TSS-5 $\geq 50\%$ - ға төмендеді.

Емдеудің артықшылықтарын қабылдау пациенттің өз жағдайының өзгеруі туралы жалпы әсерін бағалау сауалнамасы (PGIC) арқылы бағаланды. Руксолитиниб -қабылдаған пациенттердің 66% - ы, ЖҚТ алған пациенттердің 19% - ы емдеу басталғаннан кейін төрт аптадан кейін жақсарғаны туралы хабарлады. Емдеудің артықшылығына қатысты әсерді жақсарту 32 аптадан кейін руксолитиниб қабылдаған пациенттерде де жоғары болды (33% - бен салыстырғанда 78 %).

RESPONSE зерттеуінде алынған мәліметтерге қосымша талдау рандомизациядан кейін 80 және 256 аптадан кейін терапияға жауап беру ұзақтығын бағалау үшін жүргізілді. 32-аптада терапияға алғашқы жауап берген 25 пациенттің 3-інде 80-аптада аурудың өршуі, 6 пациентте - 256-аптада байқалды. 32- және 80- және 256-аптада терапияға жауаптың сақталу ықтималдығы сәйкесінше 92 және 74%-ды құрады (4-кестені қараңыз).

6-кесте RESPONSE зерттеуінде терапияға бастапқы жауапты сақтау ұзақтығы

	32-апта	80-апта	256-апта
32* n/N аптасында алынған бастапқы жауап (%)	25/110 (23 %)	к/е	к/е
Терапияға бастапқы жауапты сақтаған пациенттер	к/е	22/25	19/25
Терапияға бастапқы жауапты сақтау ықтималдығы	к/е	92 %	74 %

* Емге алғашқы жауапқа қол жеткізу критерийлеріне сәйкес (құрамдас соңғы нүкте): қан алуға қажеттіліктің болмауы (гематокрит көрсеткішін бақылау) және бастапқы деңгеймен салыстырғанда көкбауыр көлемінің $\geq 35\%$ кішіреюі; к/е — қатысты емес.

Екінші, белсенді бақылаумен (RESPONSE 2) 3b фазасын рандомизацияланған, ашық зерттеуге гидроксимочевинаға төзімділігі немесе көтере алмаушылығы бар, бірақ пальпацияланбайтын спленомегалиясыз НП бар 149 пациент қосылды. 28 аптадан кейін (Джакави қабылдау тобында 62,2% және ЖҚТ тобында 18,7%) гематокриттің бақылау көрсеткішіне (қан алуға қажеттілік критерийлерінің болмауы) жеткен пациенттердің пайызы түрінде бастапқы соңғы нүктеге жетті. 28 аптадан кейін толық гематологиялық ремиссияға жеткен пациенттердің пайызы түрінде екінші реттік соңғы нүктеге жетті (Джакави қабылдау тобында 23,0% және ЖҚТ тобында 5,3%).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Руксолитиниб биофармацевтикалық жіктеу жүйесі -бойынша препараттардың 1-классына жатады және жоғары сіңімділігімен, жоғары ерігіштігімен және тез ыдырауымен сипатталады. Клиникалық зерттеулерде руксолитиниб дозаны алғаннан кейін шамамен 1 сағаттан кейін плазмадағы ең жоғары концентрацияға (C_{max}) қол жеткізе отырып, пероральді қолданғаннан кейін тез сіңеді. Адамдардағы масс-теңгерімдік зерттеу нәтижелеріне сәйкес, бастапқы руксолитиниб немесе жүйе алдындағы метаболизмде пайда болған өнімдер түріндегі руксолитинибтің ауыз арқылы сіңірілуі 95% немесе одан да көпті құрайды. Руксолитинибтің орташа C_{max} және жиынтық әсері (AUC) 5-200 мг бір реттік дозалар диапазонында пропорционалды түрде артады. Құрамында майы жоғары тағаммен руксолитиниб қабылдаған кезде руксолитиниб фармакокинетикасында клиникалық маңызды өзгерістер байқалмады. Орташа C_{max} аздап төмендеді (24 %), ал AUC май мөлшері жоғары тағаммен дозаны қабылдаған кезде іс жүзінде өзгерген жоқ (4% - ға өсті).

Таралуы

МФ және НП бар пациенттерде тепе-теңдік күйдегі үлестірудің орташа көлемі шамамен 75 литрді құрайды. Руксолитинибтің клиникалық маңызды концентрациясы кезінде *in vitro* плазма ақуыздарымен байланысуы шамамен 97% - ды, негізінен альбуминмен құрайды. Жалпы ауторадиографияны қолдана отырып, егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеуде руксолитиниб гематоэнцефалиялық тосқауылдан өтпейтіні көрсетілген.

Биотрансформациясы

Руксолитиниб негізінен CYP3A4 ферментімен (> 50 %), CYP2C9 ферментінің қосымша қатысуымен метаболизденеді. Бастапқы қосылыс адам қанының плазмасындағы басым бірлік болып табылады және қанда айналатын препарат туындыларының шамамен 60%-ын құрайды. Адамның қанында бастапқы қосылыстың 25 және 11% AUC құрайтын екі негізгі белсенді метаболиттер анықталған. Бұл метаболиттердің фармакологиялық белсенділігі бастапқы заттың JAK-қа байланысты белсенділігінің 1/2-ден 1/5-ке дейін құрайды. Руксолитинибтің жалпы фармакодинамикасы оның барлық белсенді метаболиттерінен 18%-ға қалыптасады. Клиникалық маңызды концентрацияларда руксолитиниб CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 немесе CYP3A4 ферменттерін тежемейді және *in vitro* зерттеу нәтижелеріне сәйкес CYP1A2, CYP2B6 немесе CYP3A4 ферменттерінің күшті индукторы болып табылмайды. *In vitro* зерттеу деректері руксолитиниб Р-гликопротеин мен СБОРА белсенділігін бәсеңдетуі мүмкін екендігін көрсетеді.

Элиминациясы

Руксолитиниб негізінен метаболизм арқылы шығарылады. Руксолитинибтің -орташа жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3 сағатты құрайды. Сау ересек пациенттерге [^{14}C] руксолитинибтің радиоактивті таңбамен белгіленген пероральді бір реттік дозасын

енгізгеннен кейін шығару- негізінен метаболизм арқылы жүзеге асырылды, бұл ретте радиоактивтіліктің 74%-ы несеппен және 22%-ы нәжіспен шығарылды. Өзгермеген түрдегі бастапқы қосылыс жалпы шығарылған радиоактивтіліктің 1% - дан азын құрады.

Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Руксолитиниб фармакокинетикасының өзгеруі препараттың бір реттік және бірнеше реттік дозаларына пропорционалды түрде тиісті зерттеулерде көрсетілді.

Фармакокинетикалық-фармакодинамикалық тәуелділік

Қатысты емес.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Руксолитиниб фармакологиялық қауіпсіздікті, көп реттік дозалардың уыттылығын, геноуыттылықты және репродуктивтік функцияға уытты әсерін зерттеу барысында, сондай-ақ канцерогенділікке зерттеуде бағаланды. Бірнеше дозаларды қабылдау зерттеулерінде руксолитинибтің фармакологиялық әсерімен байланысты нысана-ағзаларға сүйек кемігі, шеткері қан және лимфоидты тіндер жатады. Әдетте иммунитетті басуға байланысты инфекциялар иттерде байқалды. Жүректің жиырылу жиілігінің жоғарылауымен қатар, артериялық қысымның қолайсыз төмендеуі иттерде телеметриялық зерттеу кезінде байқалды, егеуқұйрықтарда респираторлық зерттеу барысында минуттық көлемнің қолайсыз азаюы байқалды. Шектер (еркін нысандағы C_{max} негізінде) қолайсыз салдарлар тудырмайтын деңгейде, иттер мен егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулерде тиісінше адам үшін ұсынылатын тәулігіне 2 рет 25 мг ең жоғары дозадан 15,7 және 10,4 есе асып түсті. Руксолитинибтің нейрофармакологиялық -әсерлерін бағалау кезінде ешқандай салдарлар байқалған жоқ.

Ювенильдік шақтағы егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеуде руксолитинибті енгізу сүйек тінінің өсуіне және өлшенуіне әсер етті. Сүйек өсуінің төмендеуі ем босанғаннан кейінгі 7-күні басталған кезде (жаңа туған адаммен салыстыруға болатын) күніне ≥ 5 мг / кг дозада және ем босанғаннан кейінгі 14 немесе 21 күнде басталған кезде (1-3 жастағы баланың жасына сәйкес келеді) күніне 15 мг / кг жоғары болған кезде байқалды. Сынықтар мен мерзімінен бұрын тоқтату ем босанғаннан кейін 7-күні басталған кезде күніне 30 мг / кг-дан жоғары дозаларда байқалды. Байланысты емес AUC негізінде босанғаннан кейінгі 7-күні ем қабылдаған ювенильдік жастағы егеуқұйрықтарда NOAEL-ге әсер ету (жанама әсерлер деңгейі байқалмады) күніне екі рет 25 мг дозада ересек егеуқұйрықтарға қарағанда 0,3 есе көп болды, ал сүйек өсуі мен сынықтардың төмендеуі сәйкесінше күніне екі рет 25 мг дозада ересек егеуқұйрықтарға қарағанда 1,5 және 13 есе жоғары болды. Енгізу босанғаннан кейінгі кезеңде ертерек басталған кезде әсерлер анағұрлым ауыр болды. Сүйектердің дамуынан басқа, жас егеуқұйрықтардағы руксолитинибтің әсері ересек егеуқұйрықтарға ұқсас болды. Ювенильдік жастағы егеуқұйрықтар ересек егеуқұйрықтарға қарағанда руксолитинибтің уыттылығына сезімтал.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде руксолитиниб ұрық массасының азаюына және ұрықтың имплантациядан кейінгі өлім жағдайларының жиілігінің артуына әкелді. Егеуқұйрықтар мен үй қояндарына тератогендік әсер ету туралы ешқандай дәлел-алынған жоқ. Дегенмен, ең жоғары клиникалық дозамен салыстырғанда әсер ету шектері төмен болды, сондықтан нәтижелер адамдар үшін шектеулі мәнге ие. Репродуктивті функцияға ешқандай әсері байқалмады. Босанғанға дейінгі және босанғаннан кейінгі дамуды зерттеуде жүктілік кезеңінің шамалы ұлғаюы, имплантация орындарының азаюы және туылған күшіктердің санының аз болуы байқалды. Күшіктерде бастапқы дене салмағының орташа төмендеуі және орташа дене салмағын аз қосудың ұзақ емес кезеңі байқалды. Емізетін- егеуқұйрықтарда руксолитиниб және / немесе оның метаболиттері ана плазмасындағы концентрациядан 13 есе жоғары концентрацияда сүтке бөлінді. Руксолитиниб мутагендік немесе кластогендік әсер еткен жоқ. Руксолитиниб Tg.rasH2 трансгенді тышқандар желісінің моделінде канцерогенді болмады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Лактоза моногидраты

Микрокристалды целлюлоза

Натрий крахмалы гликоляты (А типі)

Гидроксипропилцеллюлоза 300-600 сПз

Повидон К30

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

Магний стеараты

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

14 таблеткадан мөлдір түссіз ламинацияланған поливинилхлорид/полихлортрифторэтилен пластик үлбірінен және баспалы лакталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

4 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары

Утилизациялауға қойылатын ерекше талаптар жоқ.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Новартис Фарма АГ,

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Қазақстандағы Новартис Фарма Сервисэз АГ филиалы

050022 Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№021458 (5 мг)
ҚР-ДЗ-5№021459 (15 мг)
ҚР-ДЗ-5№021460 (20 мг)

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 25 маусым 2015

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн: 24 қаңтар 2020

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады
<http://www.ndda.kz>

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «29» декабря 2021 г.
№ N046530, 046531, 046532

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Джакави 5 мг, 15 мг и 20 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Руксолитиниб

2.2. Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - руксолитиниба фосфат, 6.60 мг, 19.80 мг или 26.40 мг (эквивалентно руксолитинибу 5 мг, 15 мг или 20 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, 71.45 мг, 214.35 мг или 285.80 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки круглой формы, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «NVR» на одной стороне и «L5» на другой стороне, диаметром около 7.5 мм (для дозировки 5 мг).

Таблетки овальной формы, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «NVR» на одной стороне и «L15» на другой стороне, длиной около 15.0 мм и шириной около 7.0 мм (для дозировки 15 мг).

Таблетки продолговатой формы, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «NVR» на одной стороне и «L20» на другой стороне, длиной около 16.5 мм и шириной около 7.4 мм (для дозировки 20 мг).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Миелофиброз (МФ)

- лечение при заболеваниях, связанных со спленомегалией или симптомах первичного миелофиброза (также известного как хронический идиопатический миелофиброз), при миелофиброзе, развившемся вследствие истинной полицитемии или в результате эссенциальной тромбоцитемии у взрослых пациентов

Истинная полицитемия (ИП)

- лечение пациентов с истинной полицитемией, сопровождающейся резистентностью или непереносимостью к гидроксикарбамиду

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Джакави должно назначаться только врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

До начала лечения препаратом Джакави необходимо сделать общий анализ крови, включая дифференциальный подсчет лейкоцитов крови.

Показатели общего анализа крови, включая дифференциальный подсчет лейкоцитов крови, необходимо контролировать каждые 2–4 недели, до того, как будет подобрана соответствующая доза препарата Джакави, а затем по клиническим показаниям (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави при миелофиброзе (МФ) зависит от количества тромбоцитов (см. таблицу 1):

Таблица 1 Начальные дозы при миелофиброзе

Количество тромбоцитов	Начальная доза
> 200 000/мм ³	20 мг перорально два раза/сутки
от 100 000/мм ³ до 200 000/мм ³	15 мг перорально два раза/сутки
от 75 000 до <100 000/мм ³	10 мг перорально два раза/сутки
от 50 000 до <75 000/мм ³	5 мг перорально два раза/сутки

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави при истинной полицитемии (ИП) составляет 10 мг перорально два раза/сутки.

Корректировка дозы

Дозы можно титровать с учетом эффективности и безопасности терапии.

В случае если эффективность считается недостаточной, а число форменных элементов крови является адекватным, принимаемые дозы можно увеличить максимум на 5 мг 2 раза/сутки, до максимальной дозы 25 мг 2 раза/сутки.

Начальную дозу препарата не следует увеличивать в течение первых четырех недель лечения, а затем ее повышают не чаще, чем с интервалами в 2 недели.

Лечение следует прекратить при количестве тромбоцитов менее 50 000/мм³ или абсолютном количестве нейтрофилов менее 500/мм³. При ИП лечение также необходимо прекратить, если содержание гемоглобина составляет менее 8 г/дл. После восстановления числа форменных элементов крови до уровня, превышающего эти показатели, применение препарата может быть возобновлено в дозе 5 мг 2 раза/сутки, затем доза может постепенно увеличиваться на основании тщательного мониторинга показателей общего анализа крови, включая дифференциальный подсчет лейкоцитов крови.

При тромбоцитопении, во избежание временного прекращения лечения, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата, если количество тромбоцитов снижается, как указано в таблице 2.

Таблица 2 Рекомендации по дозе при тромбоцитопении

	Доза на момент снижения количества тромбоцитов				
	25 мг два раза/сутки	20 мг два раза/сутки	15 мг два раза/сутки	10 мг два раза/сутки	5 мг два раза/сутки
Количество тромбоцитов	Новая доза				
от 100 000 до <125 000/мм ³	20 мг два раза/сутки	15 мг два раза/сутки	Без изменений	Без изменений	Без изменений
от 75 000 до <100 000/мм ³	10 мг два раза/сутки	10 мг два раза/сутки	10 мг два раза/сутки	Без изменений	Без изменений
от 50 000 до <75 000/мм ³	5 мг два раза/сутки	5 мг два раза/сутки	5 мг два раза/сутки	5 мг два раза/сутки	Без изменений
менее 50 000/мм ³	Приостановка приема	Приостановка приема	Приостановка приема	Приостановка приема	Приостановка приема

У пациентов с ИП также следует рассмотреть возможность снижения дозы при уменьшении содержания гемоглобина в крови ниже 12г/дл и рекомендовано снижение дозы при уменьшении гемоглобина в крови ниже 10 г/дл.

Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов СYP3A4 или флуконазола

В случаях применения руксолитиниба с сильными ингибиторами фермента СYP3A4 или двойными ингибиторами ферментов СYP2C9 и СYP3A4 (например, флуконазолом), стандартную дозу руксолитиниба следует уменьшить примерно на 50 % и принимать два раза/сутки (см. раздел 4.5). Следует избегать одновременного приема руксолитиниба с флуконазолом в дозах, превышающих 200 мг/сутки.

Во время совместного применения препарата с сильными ингибиторами фермента СYP3A4 или двойными ингибиторами ферментов СYP2C9 и СYP3A4 рекомендуется осуществлять более частый (например, два раза в неделю) контроль гематологических параметров и клинических симптомов нежелательных реакций, связанных с применением руксолитиниба.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Джакави для детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 5.1).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста дополнительные коррекции дозы препарата не требуются.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени рекомендуемую начальную дозу, определенную на основании количества тромбоцитов, необходимо уменьшить примерно на 50 % и принимать 2 раза/сутки. Последующие дозы препарата следует корректировать с учетом результатов тщательного мониторинга безопасности и эффективности терапии. Пациентам, у которых диагностировано нарушение функции печени, при применении руксолитиниба необходимо проводить общий анализ крови, включая дифференциальный подсчет лейкоцитов крови, по крайней мере каждые одну-две недели в течение первых 6 недель после начала лечения руксолитинибом, а затем по клиническим показаниям до тех пор, пока не стабилизируются функция печени и показатели крови. Дозу руксолитиниба можно титровать с целью уменьшения риска возникновения цитопении.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести специальная коррекция дозы препарата не требуется.

У пациентов с МФ с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендуемую начальную дозу, определенную согласно количеству тромбоцитов, необходимо уменьшить примерно на 50 % и принимать два раза/сутки. У пациентов с ИП с почечной недостаточностью тяжелой степени рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза/сутки. При лечении руксолитинибом пациентам необходим тщательный контроль на предмет эффективности и безопасности терапии.

Имеется ограниченный объем данных для определения наиболее оптимальных вариантов дозировки для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), которые находятся на гемодиализе. Результаты моделирования фармакокинетических/фармакодинамических параметров, согласно данным по этой категории пациентов, указывают на то, что лечение пациентов с МФ с ТСПН на гемодиализе следует начинать с приема однократной дозы 15–20 мг или двукратного приема дозы 10 мг с 12-часовым интервалом, получаемой после процедуры гемодиализа и только в день ее проведения. Пациентам с МФ с количеством тромбоцитов от 100 000/мм³ до 200 000/мм³ рекомендована однократная доза в 15 мг. Пациентам с МФ с количеством тромбоцитов > 200 000/мм³ рекомендован прием однократной дозы в 20 мг или двукратный прием дозы 10 мг с 12-часовым интервалом. Последующие дозы (прием однократной дозы или двукратный прием дозы 10 мг с 12-часовым интервалом) должны приниматься после каждой процедуры гемодиализа и только в дни ее проведения.

Для лечения пациентов с МФ с ТСПН на гемодиализе рекомендуется начальная однократная доза в 10 мг или двукратный прием дозы в 5 мг с 12-часовым интервалом, получаемой после процедуры гемодиализа и только в день ее проведения. Эти рекомендации по дозировке основаны на результатах моделирования, и после любых изменений дозы у отдельных пациентов с ТСПН необходимо тщательно контролировать безопасность и эффективность терапии. Данные в отношении дозировки у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или длительной вено-венозной гемофильтрации, отсутствуют (см. раздел 5.2).

Прекращение лечения

Лечение может продолжаться до тех пор, пока соотношение пользы и риска остается положительным. Однако лечение необходимо прекратить через 6 месяцев, если после начала терапии не наблюдается уменьшение размеров селезенки или облегчение симптомов.

Пациентам, у которых отмечается некоторая степень клинического улучшения, лечение руксолитинибом рекомендуется прекратить, если у них наблюдается стойкое увеличение размера селезенки на 40 % по сравнению с исходным размером (что

приблизительно эквивалентно увеличению объема селезенки на 25 %), а также отсутствует дальнейшее ощутимое облегчение симптомов, связанных с заболеванием.

Способ применения

Препарат Джакави принимается внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема очередной дозы препарата пациент не должен принимать дополнительную дозу, и следующую дозу должен получить в обычное предписанное время.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или каким-либо вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1
- Применение в период беременности и грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

Лечение препаратом Джакави может приводить к гематологическим нежелательным лекарственным реакциям, включая тромбоцитопению, анемию и нейтропению. До начала лечения препаратом Джакави необходимо сделать общий анализ крови, включающий дифференциальный подсчет лейкоцитов крови. Лечение следует прекратить при количестве тромбоцитов менее 50 000/мм³ или абсолютном количестве нейтрофилов менее 500/мм³ (см. раздел 4.2.).

Отмечалось, что пациенты с низким количеством тромбоцитов (<200 000/мм³) в начале терапии были более склонны к развитию тромбоцитопении во время лечения.

Тромбоцитопения в большинстве случаев носит обратимый характер и корректируется снижением дозы или временной отменой приема препарата Джакави (см. разделы 4.2 и 4.8). Однако по клиническим показаниям может потребоваться переливание тромбоцитарной массы.

При развитии анемии у пациентов может потребоваться переливание крови. Кроме того, для пациентов, у которых развилась анемия, необходимо рассмотреть коррекцию дозы или прерывание лечения.

У пациентов с уровнем гемоглобина менее 10,0 г/дл в начале терапии имеется более высокий риск уменьшения содержания гемоглобина ниже 8,0 г/дл во время лечения, чем у пациентов, имеющих более высокий исходный уровень гемоглобина (79,3 % по сравнению с 30,1 %). У пациентов с исходным уровнем гемоглобина ниже 10,0 г/дл рекомендован более частый мониторинг гематологических показателей и клинических признаков и симптомов, связанных с нежелательными реакциями на препарат.

В большинстве случаев нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <500) носила обратимый характер и корректировалась временной отменой приема препарата Джакави (см. разделы 4.2 и 4.8).

Следует контролировать показатели общего анализа крови согласно клиническим показаниям и корректировать дозу по мере необходимости (см. разделы 4.2 и 4.8).

Инфекции

У пациентов, проходящих лечение препаратом Джакави, возникали тяжелые бактериальные, микробактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Пациентов необходимо оценивать на предмет риска развития тяжелых инфекций.

Врач должен осуществлять тщательный контроль пациентов, получающих препарат Джакави, для выявления развития признаков и симптомов инфекции и в случае необходимости незамедлительно начинать соответствующее лечение. Терапия препаратом Джакави не должна начинаться до устранения тяжелого активного инфекционного процесса.

Сообщалось о случаях развития туберкулеза у пациентов, получавших препарат Джакави. Перед началом лечения пациентов необходимо обследовать с целью выявления возможности развития активной или неактивной («латентной») формы туберкулеза согласно местным рекомендациям. Это обследование может включать изучение истории болезни, возможных предшествующих контактов с носителями туберкулеза и/или соответствующий скрининг, например, посредством флюорографии, туберкулиновой пробы или анализа, основанного на высвобождении гамма-интерферона, в зависимости от обстоятельств. Назначающие лечение специалисты должны помнить о риске ложных отрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы, особенно у пациентов, которые тяжело больны или имеют ослабленный иммунитет.

У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ВГВ) сообщалось об увеличении концентраций вируса ВГВ в крови (титр ДНК ВГВ), с соответствующим повышением и без повышения активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Перед началом терапии с препаратом Джакави рекомендуется проходить скрининга на наличие ВГВ. Пациентов с хронической инфекцией ВГВ необходимо лечить и наблюдать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Опоясывающий герпес

Врачи должны обучать пациентов своевременному выявлению ранних признаков и симптомов опоясывающего герпеса с рекомендацией необходимости как можно более раннего начала лечения.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Сообщалось о развитии прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при лечении препаратом Джакави. Врачи должны с особой бдительностью относиться к симптомам, позволяющим предположить развитие ПМЛ, которые могут быть не замечены пациентами (например, когнитивным, психоневрологическим симптомам или признакам). Пациенты должны наблюдаться на предмет появления или усугубления вышеуказанных симптомов или признаков и, если такие симптомы/признаки возникают, направляться к невропатологу и проходить надлежащую диагностику на предмет выявления ПМЛ. При подозрении на ПМЛ дальнейшее получение дозы препарата следует прекратить до тех пор, пока ПМЛ не будет исключена.

Немеланомный рак кожи

Случаи немеланомного рака кожи (НМРК), включая базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному и карциному из клеток Меркеля, были зарегистрированы у пациентов, принимавших препарат Джакави. Большинство из этих пациентов имели в анамнезе длительное лечение гидроксимочевинной, а также предшествующие НМРК поражения или предраковые поражения кожи. Не было установлено причинно-следственной связи с руксолитинибом. Пациентам, которые находятся в группе повышенного риска развития рака кожи, рекомендуется периодическое исследование кожи.

Нарушения/повышения показателей липидного профиля

Прием препарата Джакави был связан с увеличением показателей липидного профиля, включая общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицериды. Рекомендуется осуществлять мониторинг показателей липидного профиля и корректировать дислипидемию в соответствии с клиническими протоколами.

Взаимодействия

В случаях, когда препарат Джакави применяют одновременно с сильными ингибиторами фермента СYP3A4 или двойными ингибиторами ферментов СYP3A4 и

СУР2С9 (например, флуконазолом), стандартную дозу Джакави следует уменьшить примерно на 50 % и принимать 2 раза/сутки (см. разделы 4.2 и 4.5).

Одновременное применение циторедуктивной терапии или гемопоэтических факторов роста и препарата Джакави не изучено. Безопасность и эффективность терапии посредством таких комбинаций неизвестна (см. раздел 4.5).

Синдром отмены

После перерыва или прекращения терапии препаратом Джакави симптомы МФ могут возвращаться в течение приблизительно одной недели. Отмечались случаи прекращения приема препарата Джакави пациентами, у которых возникали серьезные побочные явления, в частности при наличии острого интеркуррентного заболевания. Не установлено, способствует ли резкая отмена приема препарата Джакави возникновению этих явлений. Если резкая отмена приема препарата не требуется, можно рассмотреть постепенное снижение дозы Джакави, хотя клиническая значимость постепенного снижения не доказана.

Вспомогательные вещества

Препарат Джакави содержит лактозу. Пациентам с наследственными проблемами непереносимости лактозы, дефицитом лактазы и глюкозо-галактазной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Руксолитиниб выводится путем метаболизма, катализируемого ферментами СУР3А4 и СУР2С9. Таким образом, ингибирующие активность этих ферментов лекарственные средства могут увеличивать воздействие руксолитиниба.

Взаимодействия, в результате которых требуется снижение дозы руксолитиниба

Ингибиторы фермента СУР3А4

Сильные ингибиторы фермента СУР3А4 (включающие, помимо прочего, боцепревир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, ритонавир, мибефрадил, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол)

У здоровых добровольцев одновременный прием руксолитиниба (однократная доза в 10 мг) и сильного ингибитора фермента СУР3А4 кетоконазола приводил к увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) руксолитиниба на 33 и 91 % соответственно по сравнению с монотерапией руксолитинибом. При одновременном приеме с кетоконазолом период полувыведения увеличивался с 3,7 до 6,0 часа.

При одновременном приеме руксолитиниба с сильными ингибиторами фермента СУР3А4 стандартную дозу руксолитиниба следует снизить примерно на 50 % и принимать два раза/сутки. Необходимо осуществлять тщательный контроль пациентов (например, дважды в неделю) на предмет цитопении и титровать дозу с учетом показателей безопасности и эффективности терапии (см. раздел 4.2).

Двойные ингибиторы ферментов СУР2С9 и СУР3А4

У здоровых людей совместное введение руксолитиниба (однократная доза 10 мг) с двойным ингибитором СУР2С9 и СУР3А4, флуконазолом, приводило к C_x и AUC руксолитиниба, которые были выше на 47% и 232% соответственно, чем с одним руксолитинибом.

При получении лекарственных средств, которые являются двойными ингибиторами ферментов CYP2C9 и CYP3A4 (например, флуконазола), необходимо рассмотреть снижение дозы на 50 %. Следует избегать одновременного приема руксолитиниба с флуконазолом в дозах, превышающих 200 мг/сутки.

Индукторы ферментов

Индукторы фермента CYP3A4 (включающие, помимо прочего, авазимиб, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампин (рифампицин), зверобой (*Hypericum perforatum*))

Необходимо осуществлять тщательный контроль пациентов и титровать дозу на основании показателей безопасности и эффективности терапии (см. раздел 4.2).

У здоровых добровольцев, получавших руксолитиниб (в разовой дозе в 50 мг) после сильного индуктора фермента CYP3A4 рифампицина (в дозе 600 мг один раз/сутки в течение 10 дней), AUC руксолитиниба была на 70 % меньше, чем после монотерапии препаратом Джакави. Воздействие активных метаболитов руксолитиниба оставалось неизменным. В целом отмечался схожий фармакодинамический эффект руксолитиниба, указывающий на то, что индукция фермента CYP3A4 влияла на фармакодинамику в минимальной степени. Однако такой результат мог быть связан с высокой дозой руксолитиниба, обуславливающей фармакодинамический эффект, который приближался к E_{max} . Возможно, что в начале одновременного лечения руксолитинибом и сильным индуктором ферментов у отдельных пациентов требуется увеличение дозы руксолитиниба.

Другие взаимодействия, влияющие на руксолитиниб

Слабые и умеренные ингибиторы фермента CYP3A4 (включающие, помимо прочего, ципрофлоксацин, эритромицин, ампренавир, атазанавир, дилтиазем, циметидин)

У здоровых добровольцев одновременный прием руксолитиниба (однократная доза в 10 мг) и эритромицина 500 мг 2 раза/сутки в течение четырех дней приводил к увеличению C_{max} и AUC руксолитиниба на 8 и 27 % соответственно по сравнению с монотерапией руксолитинибом.

Не рекомендована коррекция дозы при одновременном применении руксолитиниба с легкими или умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, эритромицином). Тем не менее в начале комбинированного лечения руксолитинибом и умеренным ингибитором фермента CYP3A4 пациенты должны находиться под тщательным контролем на предмет появления цитопении.

Влияние руксолитиниба на другие лекарственные средства

Вещества, переносимые Р-гликопротеином или другими переносчиками

Руксолитиниб может подавлять активность Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (БРРМЖ) в кишечнике. Это может приводить к увеличению системного воздействия субстратов этих переносчиков, таких как дабигатрана этексилат, циклоспорин, розувастатин и, возможно, дигоксин. Рекомендуется осуществлять терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) или клинический мониторинг затрагиваемых субстратов.

Возможно, что потенциальное подавление в кишечнике Р-гликопротеина и БРРМЖ может быть сведено к минимуму, если промежуток времени между приемом препаратов будет как можно более длительным.

Гемопоэтические факторы роста

Одновременное применение гемопоэтических факторов роста и руксолитиниба не изучено. Неизвестно, снижает ли ингибирование янус-киназы (JAK) руксолитинибом эффективность гемопоэтических факторов роста или же гемопоэтические факторы роста влияют на эффективность руксолитиниба (см. раздел 4.4).

Циторедуктивная терапия

Одновременное применение циторедуктивной терапии и руксолитиниба не изучено. Безопасность и эффективность терапии посредством такого одновременного применения неизвестны (см. раздел 4.4).

Исследование с участием здоровых добровольцев показало, что руксолитиниб не подавлял метаболизм перорального субстрата CYP3A4 мидазолама. С учетом этого не предполагается никакого увеличения воздействия субстратов CYP3A4 при их одновременном приеме с руксолитинибом.

Пероральные контрацептивы

Исследование с участием здоровых добровольцев показало, что руксолитиниб не влиял на фармакокинетику перорального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол и левоноргестрел. Следовательно, не ожидается, что при одновременном применении руксолитиниб будет уменьшать контрацептивный эффект данной комбинации.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Джакави беременными женщинами отсутствуют.

Исследования на животных показали, что руксолитиниб оказывает эмбриотоксическое и фетотоксическое действие. Тератогенность не наблюдалась у крыс или кроликов. Тем не менее пределы воздействия по сравнению с максимальной клинической дозой являлись низкими, поэтому результаты имеют ограниченную значимость для человека (см. раздел 5.3.). Потенциальный риск для человека неизвестен. В качестве меры предосторожности применение препарата Джакави при беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Джакави. В случае наступления беременности во время лечения Джакави оценку соотношения риска и пользы следует проводить на индивидуальной основе с тщательным консультированием по поводу рисков для плода (см. раздел 5.3).

Кормление грудью

Препарат Джакави не должен применяться в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3), поэтому, если лечение начато, кормление грудью следует прекратить. Неизвестно, выделяется ли руксолитиниб и/или его метаболиты в грудное молоко. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные, полученные из исследований на животных, показали, что руксолитиниб и его метаболиты выделяются в грудное молоко (см. раздел 5.3).

Фертильность

Данные в отношении влияния руксолитиниба на репродуктивную функцию людей отсутствуют. В ходе исследований на животных не наблюдалось никакого влияния на репродуктивную функцию.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Джакави не оказывает или оказывает крайне незначительный седативный эффект. Тем не менее пациентам, которые испытывают головокружение после приема препарата Джакави, следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Миелофиброз

Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными лекарственными реакциями были тромбоцитопения и анемия.

Гематологические нежелательные реакции (любая степень по Общим критериям терминологии для обозначения нежелательных явлений [СТСАЕ]) включали анемию (83,4 %), тромбоцитопению (80,5 %) и нейтропению (20,8 %).

Анемия, тромбоцитопения и нейтропения являются дозозависимыми реакциями.

Три наиболее частых негематологических нежелательных реакции включали гематомы (33,3 %), другие кровотечения (носовое кровотечение, послеоперационное кровотечение и гематурию) (24,3 %) и головокружение (21,9 %).

Три наиболее частых негематологических отклонения лабораторных показателя от нормы включали повышение аланин-аминотрансферазы (40,7 %), аспартат-аминотрансферазы (31,5 %) и гипертриглицеридемию (25,2 %). В клинических исследованиях фазы 3, проводимых с участием пациентов с МФ, не наблюдалось гипертриглицеридемии 3-й или 4-й степени по СТСАЕ, повышенной аспартат-аминотрансферазы или повышения аланин-аминотрансферазы 4-й степени по СТСАЕ или гиперхолестеринемия.

В данных клинических исследованиях отмена препарата из-за нежелательных явлений, независимо от причинно-следственной связи, наблюдалась у 30,0 % пациентов.

Истинная полицитемия

Гематологические нежелательные реакции (любой степени по СТСАЕ) включали анемию (61,8 %) и тромбоцитопению (25,0 %). Анемия или тромбоцитопения 3-й или 4-й степени по СТСАЕ были зарегистрированы у 2,9 и 2,6 % пациентов соответственно.

Три наиболее частые негематологические нежелательные реакции включали увеличение массы тела (20,3 %), головокружение (19,4 %) и головную боль (17,9 %).

Три наиболее частые негематологические отклонения лабораторных показателей от нормы включали повышение уровня аланин-аминотрансферазы (45,3 %), аспартат-аминотрансферазы (42,6 %), а также гиперхолестеринемию (34,7 %). В клинических исследованиях фазы 3, проводимых с участием пациентов с МФ, не наблюдалось гиперхолестеринемии 4-й степени или повышения уровня аланин-аминотрансферазы 4-й степени (степени по СТСАЕ). В одном случае наблюдалось повышение уровня аспартат-аминотрансферазы 4-й степени по СТСАЕ.

В данных клинических исследованиях отмена препарата из-за нежелательных явлений, независимо от причинно-следственной связи, наблюдалась у 19,4 % пациентов.

Сводная таблица нежелательных лекарственных реакций, выявленных в ходе клинических исследований

Безопасность применения препарата у пациентов с МФ оценивали с помощью данных, полученных в ходе длительного наблюдения из двух исследований фазы 3 (COMFORT-I и COMFORT-II), включая данные по пациентам, изначально рандомизированных в группу приема руксолитиниба (n = 301), а также пациентов, которые получали руксолитиниб после перехода из контрольной группы (n = 156).

Среднее воздействие руксолитиниба, на основании которого определялась частота развития НЛР у пациентов с МФ, составляла 30,5 месяцев (в диапазоне от 0,3 до 68,1 месяцев).

Безопасность применения препарата у пациентов с ИП оценивали с помощью данных, полученных в ходе длительного наблюдения из двух исследований фазы 3 (RESPONSE и RESPONSE 2), включая данные по пациентам, изначально рандомизированных в группу приема руксолитиниба (n = 184), а также пациентов, которые получали руксолитиниб после перехода из контрольной группы (n = 156). Среднее воздействие

руксолитиниба, на основании которого определялась частота развития НЛР у пациентов с ИП, составляла 41,7 месяцев (в диапазоне от 0,03 до 59,7 месяцев).

В программе проведения клинических исследований степень тяжести побочных реакций на препарат оценивалась на основе СТСАЕ, где 1-я степень = легкая, 2-я степень = умеренная, 3-я степень = тяжелая, 4-я степень = опасная для жизни.

Выявленные в результате клинических исследований нежелательные лекарственные реакции (таблица 3) приводятся по системно-органному классам согласно словарю MedDRA. В каждом системно-органном классе наиболее частые нежелательные реакции приводятся в первую очередь. Кроме того, соответствующая категория частоты для каждой нежелательной лекарственной реакции базируется на следующих понятиях: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$).

Таблица 3. Категория частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций, зарегистрированных в ходе исследований фазы 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Нежелательная реакция на препарат	Категория частоты для пациентов с МФ	Категория частоты для пациентов с ИП
Инфекции и инвазии		
Инфекции мочевыводящих путей ^{a, d}	Очень часто	Очень часто
Опоясывающий герпес ^{a, d}	Очень часто	Очень часто
Пневмония	Очень часто	Часто
Сепсис	Часто	Нечасто
Туберкулез	Нечасто	Неизвестно ^f
Реактивация ВГВ	Неизвестно ^f	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы ^{b, e}		
Анемия ^b		
СТСАЕ ^d , 4-я степень ($< 6,5$ г/дл)	Очень часто	Нечасто
СТСАЕ ^d , 3-я степень ($< 8,0-6,5$ г/дл)	Очень часто	Часто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Тромбоцитопения ^b		
СТСАЕ ^d , 4-я степень ($< 25\ 000/\text{мм}^3$)	Часто	Нечасто
СТСАЕ ^d , 3-я степень ($50\ 000-25\ 000/\text{мм}^3$)	Очень часто	Часто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто

Нейтропения ^b		
СТСАЕ ^d , 4-я степень (< 500/мм ³)	Часто	Нечасто
СТСАЕ ^d , 3-я степень (< 1000–500/мм ³)	Часто	Нечасто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Часто
Панцитопения ^{b, c}	Часто	Часто
Кровотечения (любые кровотечения, включая внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, гематомы и другие кровотечения)	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечные кровотечения	Очень часто	Часто
Гематомы	Очень часто	Очень часто
Внутричерепные кровоизлияния	Часто	нечасто
Другие кровотечения (включая носовые кровотечения, кровотечения и гематурию после операции)	Очень часто	Очень часто
Нарушения метаболизма и питания		
Гиперхолестеринемия ^b СТСАЕ ^d , любая степень	Очень часто	Очень часто
Гипертриглицеридемия ^b СТСАЕ ^d , любая степень	Очень часто	Очень часто
Набор веса ^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		
Повышение уровня липазы, любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Запор ^a	Очень часто	Очень часто
Метеоризм ^a	Часто	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышенная аланин-аминотрансфераза ^b		
СТСАЕ ^d , 3-я степень (> 5x – 20 x ВГН)	Часто	Часто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Повышенная аспартат-аминотрансфераза ^b		
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто

Нарушения со стороны сосудов		
Гипертония ^a	Очень часто	Очень часто
^a Частота определена на основании данных по нежелательным явлениям. <ul style="list-style-type: none"> – Участник исследования с несколькими случаями нежелательной лекарственной реакции (НЛР) учитывается только один раз в этой категории НЛР. – Зарегистрированные НЛР возникали во время лечения или в течение 28 дней после окончания лечения. 		
^b Частота на основе лабораторных показателей. <ul style="list-style-type: none"> – Участник исследования с несколькими случаями НЛР учитывается только один раз в этой категории НЛР. – Зарегистрированные НЛР возникали во время лечения или в течение 28 дней после окончания лечения. 		
^c Панцитопения определяется как уровень гемоглобина <100 г / л, количество тромбоцитов <100x10 ⁹ / л и количество нейтрофилов <1,5x10 ⁹ / л (или низкий уровень лейкоцитов 2 степени, если количество нейтрофилов отсутствует) одновременно в той же лабораторной оценке.		
^d Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 3.0; 1-я степень = легкая, 2-я степень = умеренная, 3-я степень = тяжелая, 4-я степень = опасная для жизни.		
^e Эти НЛР описываются в тексте.		
^f Сведения о НЛР получены в ходе пострегистрационного применения.		

После отмены препарата у пациентов может наблюдаться возвращение таких симптомов МФ, как утомляемость, боли в костях, лихорадка, зуд, ночная потливость, симптоматическая спленомегалия и потеря массы тела. В клинических исследованиях, в которых принимали участие пациенты с МФ, общая оценка по симптомам МФ постепенно возвращалась к значениям исходного уровня в течение 7 дней после прекращения применения препарата (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Анемия

В клиническом исследовании 3-й фазы, проводимом с участием пациентов с МФ, среднее время первого появления анемии 2-й или более высокой степени по СТСАЕ составило 1,5 месяца. Один пациент (0,3 %) прекратил лечение вследствие развития анемии.

У пациентов, получавших руксолитиниб, в среднем уменьшение содержания гемоглобина достигало максимально низкого уровня на 10 г/л ниже исходного показателя после 8–12 недель терапии, а в дальнейшем уровень гемоглобина постепенно повышался и сохранялся на новом уровне, который был примерно на 5 г/л ниже исходного показателя. Данная картина наблюдалась у пациентов, независимо от того, получали они трансфузию во время терапии или нет.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании COMFORT-I у 60,6 % пациентов с МФ, принимавших препарат Джакави, и у 37,7 % пациентов с МФ, получавших плацебо, проводилось переливание эритроцитов в течение рандомизированного лечения. В исследовании COMFORT-II частота переливания эритроцитарной массы составляла 53,4 % в группе, принимавшей препарат Джакави, и 41,1 % в группе пациентов, которые получали наилучшую доступную терапию.

В течение рандомизированного периода базовых исследований анемия возникала реже у пациентов с ИП, чем у пациентов с МФ (40,8 % по сравнению с 82,4 %). В группе пациентов с ИП нежелательные явления 3-й и 4-й степени СТСАЕ были

зарегистрированы у 2,7 %, в то время как у пациентов с МФ частота нежелательных явлений составляла 42,56 %.

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях 3-й фазы у пациентов с МФ средний период развития тромбоцитопении 3-й или 4-й степени тяжести составлял примерно 8 недель. Тромбоцитопения, как правило, была обратима при снижении дозы или прерывании лечения. Уровень тромбоцитов восстанавливался до значений более 50 000/мм³ в среднем за 14 дней. В течение рандомизированного периода трансфузии тромбоцитарной массы проводились у 4,7 % пациентов, получавших препарат руксолитиниб, и у 4,0 % пациентов в контрольной группе. Прекращение лечения вследствие развития тромбоцитопении имело место у 0,7 % пациентов, получавших руксолитиниб, и у 0,9 % пациентов, получавших контрольный режим терапии. У пациентов с количеством тромбоцитов от 100 000/мм³ до 200 000/мм³ перед началом приема руксолитиниба отмечалась более высокая частота возникновения тромбоцитопении 3-й или 4-й степени по сравнению с пациентами, количество тромбоцитов у которых составляло > 200 000/мм³ (64,2 % по сравнению с 38,5 %).

В течение рандомизированного периода базовых исследований число случаев тромбоцитопении было меньше у пациентов с ИП (16,8 %), чем у пациентов с МФ (69,8 %). Частота возникновения тромбоцитопении тяжелой степени (т. е. 3-й и 4-й степени по СТСАЕ) была ниже у пациентов с ИП (2,7 %), чем у пациентов с МФ (11,6 %).

Нейтропения

В клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с МФ средний период развития нейтропии 3-й или 4-й степени тяжести составлял 12 недель. В течение рандомизированного периода о задержке приема очередной дозы или снижении дозы вследствие развития нейтропии сообщалось у 1,0 % пациентов и у 0,3 % пациентов вследствие развития нейтропии лечение было прекращено.

Во время рандомизированного периода клинических исследованиях фазы 3 с участием пациентов с ИП было зарегистрировано развитие нейтропии у 1,6 % пациентов, получавших руксолитиниб, по сравнению с 7 % пациентов, получавших терапию препаратами сравнения. В группе руксолитиниба у одного развилась нейтропения 4-й степени по СТСАЕ. На протяжении длительного периода последующего наблюдения пациентов, прошедших лечение руксолитинибом, наблюдалось развитие нейтропии 4-й степени по СТСАЕ у двух пациентов.

Кровотечения

В базовых исследованиях 3-й фазы, проводимых с участием пациентов с МФ, кровотечения (включая внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, гематомы и другие кровотечения) были зарегистрированы у 32,6 % пациентов, принимавших руксолитиниб, и у 23,2 % пациентов, получавших эталонные виды лечения (плацебо или наилучшая доступная терапия). Частота развития кровотечений 3–4-й степени тяжести была схожей у пациентов, получавших руксолитиниб или эталонные виды лечения (4,7 % по сравнению с 3,1 %). Большинство пациентов, у которых возникали кровотечения во время лечения, сообщали о гематомах (65,3 %). Случаи гематом чаще отмечались у пациентов, принимавших руксолитиниб, чем в группах эталонного лечения (21,3 % по сравнению с 11,6 %). Внутричерепные кровоизлияния были зарегистрированы у 1 % пациентов, принимавших руксолитиниб, и у 0,9 % пациентов, получавших эталонные виды лечения. Желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 5 % пациентов, принимавших руксолитиниб, и у 3,1 % пациентов, получавших эталонные виды лечения. Другие виды кровотечений (включая носовое кровотечение, послеоперационное кровотечение и гематурию)

отмечались у 13,3 % пациентов, принимавших руксолитиниб, и у 10,3 % пациентов, получавших эталонные виды лечения.

На протяжении длительного периода последующего наблюдения в ходе клинических исследований фазы 3 с участием пациентов с МФ кумулятивная частота развития кровотечений повышалась пропорционально увеличению периода последующего наблюдения. Наиболее часто сообщалось о возникновении гематом (33,3 %). Внутричерепные кровоизлияния и желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 1,3 и 10,1 % пациентов соответственно.

В сравнительный период базового исследования 3-й фазы, участниками которого являлись пациенты с ИП, кровотечения (включая внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, гематомы и другие кровотечения) были зарегистрированы у 16,8 % пациентов, принимавших руксолитиниб, у 15,3 % пациентов, получавших наилучшую из имеющихся видов лечения в ходе исследования RESPONSE, и у 12,0 % пациентов, получавших наилучшую доступную терапию в ходе исследования RESPONSE 2. Гематомы были зарегистрированы у 10,3 % пациентов, принимавших руксолитиниб, у 8,1 % пациентов, получавших наилучшую из имеющихся видов лечения в ходе исследования RESPONSE, и у 2,7 % пациентов, получавших наилучшую доступную терапию в ходе исследования RESPONSE 2. У получавших руксолитиниб пациентов не было отмечено случаев внутричерепного кровоизлияния или желудочно-кишечного кровотечения. У одного принимавшего руксолитиниб пациента возникло кровотечение 3-й степени (послеоперационное кровотечение); кровотечения 4-й степени не были зарегистрированы. Другие виды кровотечений (включая носовое кровотечение, послеоперационное кровотечение, кровоточивость десен) были зарегистрированы у 8,7 % пациентов, принимавших руксолитиниб, у 6,3 % пациентов, получавших наилучшую из имеющихся видов лечения в ходе исследования RESPONSE, и у 6,7 % пациентов, получавших наилучшую доступную терапию в ходе исследования RESPONSE 2.

На протяжении длительного периода последующего наблюдения в ходе клинических исследований фазы 3 с участием пациентов с ИП кумулятивная частота развития кровотечений повышалась пропорционально увеличению периода последующего наблюдения. Наиболее часто сообщалось о возникновении гематом (17,4 %). Внутричерепные кровоизлияния и желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 0,3 и 3,5 % пациентов соответственно.

Инфекции

В базовых исследованиях 3-й фазы, проводимых с участием пациентов с МФ, инфекции мочевыводящих путей 3-й и 4-й степени тяжести наблюдались у 1,0 % пациентов, опоясывающий герпес — у 4,3 % пациентов и туберкулез — у 1,0 % пациентов. В клинических исследованиях 3-й фазы сообщалось о сепсисе у 3,0 % пациентов. На протяжении длительного периода последующего наблюдения пациентов, прошедших лечение руксолитинибом, не наблюдалось никаких тенденций к увеличению частоты случаев сепсиса с течением времени.

В рандомизированный период базового исследования 3-й фазы, в котором участвовали пациенты с ИП, сообщалось об одном (0,5 %) случае инфекции мочевыводящих путей 3-й степени по СТСАЕ и не было отмечено случаев инфекции мочевыводящих путей 4-й степени. Частота случаев опоясывающего герпеса у пациентов с ИП (4,3 %) и у пациентов с МФ (4,0 %) была идентичной. Имелось одно сообщение о постгерпетической невралгии 3-й степени по СТСАЕ в группе пациентов с ИП. Сообщалось о развитии пневмонии у 0,5 % пациентов, получавших терапию руксолитинибом, по сравнению с 1,6 % пациентов, получавших терапию препаратами

сравнения. О случаях развития сепсиса или возникновения туберкулеза в группе руксолитиниба не сообщалось.

На протяжении длительного периода последующего наблюдения в ходе клинических исследований фазы 3 с участием пациентов с ИП сообщалось о частых случаях развития инфекций мочевыводящих путей (11,8 %), частых случаях опоясывающего герпеса (14,7 %) и пневмонии (7,1 %). Сообщалось о развитии сепсиса у 0,6 % пациентов. В ходе длительного последующего наблюдения о случаях возникновения туберкулеза не сообщалось.

Повышение уровня липазы

В рандомизированный период клинического исследования RESPONSE повышение уровня липазы было более выраженным в группе руксолитиниба (18,2 %), по сравнению с контрольной группой (8,1 %). При этом различия между группой руксолитиниба и контрольной группой чаще всего отмечались в отношении повышения 1-й степени. Частота повышения уровня липазы степени >2 была сопоставимой в обеих группах. В исследовании RESPONSE 2 частота повышения уровня липазы была сопоставимой в обеих группах. (10,8 и 8 %, соответственно). На протяжении длительного периода последующего наблюдения в ходе клинических исследований фазы 3 с участием пациентов с ИП сообщалось о случаях повышения уровня липазы 3-й степени (7,4 %) и 4-й степени (0,9 %). У пациентов с повышенным уровнем липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита зарегистрировано не было.

В клинических исследованиях 3-й фазы с участием пациентов с МФ сообщалось о повышении уровня липазы у 18,7 и 19,3 % пациентов в группе руксолитиниба и у 16,6 и 14,0 % пациентов в контрольной группе, для исследований COMFORT-I и COMFORT-II соответственно. У пациентов с повышенным уровнем липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита зарегистрировано не было.

Повышенное систолическое артериальное давление

В базовых клинических исследованиях 3-й фазы, проводимых с участием пациентов с МФ, повышение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. или более по сравнению с исходным показателем было зарегистрировано у 31,5 % пациентов как минимум в один из визитов по сравнению с 19,5 % пациентов из контрольной группы. В исследовании COMFORT-I (пациенты с МФ) среднее повышение систолического АД по сравнению с исходным показателем составляло 0–2 мм рт. ст. у принимавших руксолитиниб пациентов по сравнению со снижением на 2–5 мм рт. ст. в группе плацебо. В исследовании COMFORT-II средние значения демонстрировали незначительное различие между получавшими руксолитиниб пациентами и пациентами из контрольной группы с МФ.

В рандомизированный период базового исследования, в котором участвовали пациенты с ИП, среднее систолическое артериальное давление повысилось на 0,65 мм рт. ст. в группе получения препарата руксолитиниб по сравнению со снижением на 2 мм рт. ст. в группе НДТ.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Антидот при передозировке препарата Джакави неизвестен. При применении однократных доз до 200 мг отмечалась приемлемая краткосрочная переносимость. Превышение рекомендуемых многократных доз было связано с повышенными уровнями миелосупрессии, включая лейкопению, анемию и тромбоцитопению. В таких случаях применяют соответствующую поддерживающую терапию. Не ожидается, что проведение гемодиализа ускорит вывод руксолитиниба из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Протеинкиназы ингибиторы. Руксолитиниб.
Код АТХ L01XE18

Механизм действия

Руксолитиниб является селективным ингибитором янус-киназ (JAK) JAK1 и JAK2 (значения IC₅₀ для ферментов JAK1 и JAK2 составляют 3,3 нмоль и 2,8 нмоль соответственно). Эти ферменты являются посредниками в передаче сигналов ряда цитокинов и факторов роста, которые являются важными для кроветворения и иммунной системы.

Миелофиброз и истинная полицитемия являются миелопролиферативными новообразованиями, которые сопровождаются нарушением регуляции в передаче сигналов JAK1 и JAK2. В основе нарушения регуляции лежат высокие уровни циркулирующих цитокинов, которые активируют путь JAK-STAT-мутаций приобретения функции, например мутации JAK2V617F, а также приводят к исключению негативных регуляторных механизмов. У пациентов с МФ наблюдается нарушение регуляции в передаче сигналов JAK независимо от статуса мутации JAK2V617F. Активирующие мутации в JAK2 (V617F или экзон 12) наблюдаются у > 95 % пациентов с ИП.

Руксолитиниб ингибирует передачу сигналов по JAK-STAT-пути и пролиферацию клеток в цитокин-зависимых клеточных моделях гематологических злокачественных новообразований, а также ставших цитокин-независимыми пролиферирующих клеток Ba/F3 путем экспрессии мутировавшего белка JAK2V617F с IC₅₀ в диапазоне 80–320 нмоль.

Фармакодинамические эффекты

Руксолитиниб ингибирует индуцируемое цитокином фосфорилирование STAT3 в цельной крови здоровых людей, пациентов с МФ и пациентов с ИП. Применение руксолитиниба приводит к максимальному угнетению фосфорилирования STAT3 через 2 часа после приема дозы препарата с возвратом показателей фосфорилирования к значениям, близким к исходному уровню, через 8 часов как у здоровых людей, так и у пациентов с МФ, что указывает на отсутствие накопления исходного препарата или активных метаболитов.

Повышенные на исходном этапе уровни маркеров воспаления, связанного с появлением системных симптомов, таких как ФНПа, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с МФ, снижались после лечения руксолитинибом. С течением времени у пациентов с МФ не развивались признаки резистентности к фармакодинамическим эффектам лечения руксолитинибом.

Схожим образом у пациентов с ИП также имелись повышения уровня маркеров воспаления по сравнению с исходными показателями, и уровень этих маркеров снижался после лечения руксолитинибом.

При тщательном изучении величины QT-интервала у здоровых участников не было обнаружено никаких признаков удлинения QT/QTc при применении руксолитиниба в однократных дозах вплоть до превышающей терапевтическую дозу в 200 мг, что свидетельствует о том, что руксолитиниб не оказывает никакого влияния на сердечную реполяризацию.

Клиническая эффективность и безопасность

Миелофиброз

Были проведены два рандомизированных исследования 3-й фазы (COMFORT-I и COMFORT-II) с участием пациентов с МФ (первичным МФ, МФ на фоне истинной полицитемии или МФ на фоне эссенциальной тромбоцитемии). В обоих исследованиях у пациентов наблюдалась спленомегалия, доступная пальпации, по крайней мере на 5 см ниже реберной дуги и пациенты принадлежали к промежуточной 2-й категории риска или к высокой категории риска на основании единых критериев, определенных Международной рабочей группой (IWG). Начальная доза препарата Джакави определялась с учетом количества тромбоцитов.

Пациенты с количеством тромбоцитов $\leq 100\ 000/\text{мм}^3$ не соответствовали критериям включения в исследования COMFORT, но 69 пациентов были включены в исследование EXPAND, открытое исследование фазы Ib по подбору дозы у пациентов с МФ (первичным МФ, МФ на фоне истинной полицитемии или МФ на фоне эссенциальной тромбоцитемии) и исходным количеством тромбоцитов $\geq 50\ 000$ и $< 100\ 000/\text{мм}^3$.

Исследование COMFORT-I представляло собой двойное, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, проводимое с участием 309 пациентов, которые либо являлись резистентными к доступному лечению, либо не были кандидатами для получения доступного лечения. Первичным ожидаемым результатом по эффективности являлась доля пациентов, достигших $\geq 35\ %$ уменьшения по сравнению с исходным уровнем показателей объема селезенки через 24 недели согласно оценкам посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ).

Вторичные ожидаемые результаты включали продолжительность поддержания уменьшения $> 35\ %$ по сравнению с исходным уровнем объема селезенки; долю пациентов, достигших уменьшения на $> 50\ %$ по сравнению с исходной общей оценкой симптомов; изменения общей оценки симптомов через 24 недели согласно оценкам с использованием дневника пациента, версия v2.0, представлявшего собой модифицированную Форму оценки симптомов миелофиброза (MFSAF), а также показатели общей выживаемости.

Исследование COMFORT-II являлось открытым рандомизированным исследованием, в котором участвовали 219 пациентов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 1 для лечения посредством приема руксолитиниба и наилучшей доступной терапии. В группе наилучшей доступной терапии 47 % пациентов получали гидроксимочевину, а 16 % пациентов получали глюкокортикоиды. Первичным ожидаемым результатом по эффективности являлась доля пациентов, достигших $\geq 35\ %$ уменьшения объема селезенки по сравнению с исходным уровнем через 48 недель согласно оценке с помощью МРТ или КТ.

Вторичные ожидаемые результаты включали долю пациентов, достигших $\geq 35\ %$ уменьшения объема селезенки по сравнению с исходным уровнем через 24 недели и продолжительность поддержания уменьшения $\geq 35\ %$ объема селезенки по сравнению с исходным уровнем.

В исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II исходные демографические показатели пациентов и характеристики заболевания были сопоставимыми между группами лечения.

Таблица 4.

Процент пациентов с уменьшением на > 35 % объема селезенки по сравнению с исходным уровнем через 24 недели в исследовании COMFORT-I и через 48 недель в исследовании COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Джакави (n = 155)	Плацебо (n = 153)	Джакави (n = 144)	Наилучшая доступная терапия (n = 72)
Контрольные моменты времени	Неделя 24		Неделя 48	
Число (%) пациентов с уменьшением объема селезенки на $\geq 35\%$	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
Доверительные интервалы 95 %	34.1, 50,1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0
Значение p	< 0.0001		< 0.0001	

Значительно большая доля пациентов в группе применения препарата Джакави достигла уменьшения > 35 % объема селезенки по сравнению с исходным уровнем (таблица 4), независимо от наличия или отсутствия мутации JAK2V617F или подтипа заболевания (первичный МФ, МФ на фоне истинной полицитемии, МФ на фоне эссенциальной тромбоцитемии).

Таблица 5. Процент пациентов с уменьшением > 35 % объема селезенки по сравнению с исходным уровнем с учетом статуса мутации JAK (набор данных по безопасности)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Джакави		Плацебо		Джакави		Наилучшая доступная терапия	
Статус пациента по мутации JAK	Положительный (n = 113) n (%)	Отрицательный (n = 40) n (%)	Положительный (n = 121) n (%)	Отрицательный (n = 27) n (%)	Положительный (n = 110) n (%)	Отрицательный (n = 35) n (%)	Положительный (n = 49) n (%)	Отрицательный (n = 20) n (%)
Число (%) пациентов с уменьшением объема	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0

селезенки на $\geq 35\%$								
Контроль й момент времени	Через 24 недели				Через 48 недель			

Вероятность поддержания реакции со стороны селезенки ($> 35\%$ уменьшения) в течение как минимум 24 недель при приеме Джакави составила 89% в исследовании COMFORT-I и 87% в исследовании COMFORT-II; у 52% поддержание реакции со стороны селезенки сохранялось как минимум 48 недель в исследовании COMFORT-II. В исследовании COMFORT-I $45,9\%$ участников в группе получения препарата Джакави достигли $\geq 50\%$ улучшения по сравнению с исходным уровнем общей оценки симптомов через 24 недели (оценка выполнялась посредством дневника пациента MFSAF v2.0), по сравнению с $5,3\%$ в группе плацебо ($p < 0,0001$ с использованием критерия хи-квадрат). Среднее изменение в общем состоянии здоровья через 24 недели, которое оценивалось при помощи Опросника для оценки качества жизни Европейской организации исследований в области лечения раковых заболеваний (EORTC QLQ C30), составляло $+12,3$ для группы получения препарата Джакави и $-3,4$ для группы плацебо ($p < 0,0001$).

В исследовании COMFORT-I, по истечении среднего периода последующего наблюдения в 34,3 месяца, коэффициент смертности у пациентов, рандомизированных в группу получения руксолитиниба, составлял $27,1\%$ по сравнению с $35,1\%$ у пациентов, рандомизированных в группу плацебо; ОР (отношение моментных рисков) $0,687$; 95% доверительный интервал (ДИ) $0,459-1,029$; $p = 0,0668$.

В исследовании COMFORT-I, по истечении среднего периода последующего наблюдения в 61,7 месяца, коэффициент смертности у пациентов, рандомизированных в группу получения руксолитиниба, составлял $44,5\%$ (69 пациентов из 155) по сравнению с $53,2\%$ (82 пациента из 154) у пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Выявлено снижение риска смерти в группе приема руксолитиниба по сравнению с группой плацебо на 31% (ОР $0,69$; 95% ДИ $0,50-0,96$; $p = 0,025$).

В исследовании COMFORT-II, по истечении среднего периода последующего наблюдения в 34,7 месяца, коэффициент смертности у пациентов, рандомизированных в группу получения руксолитиниба, составлял $19,9\%$ по сравнению с $30,1\%$ у пациентов, рандомизированных в группу получения наилучшей доступной терапии (НДТ); ОР $0,48$; 95% ДИ $0,28-0,85$; $p = 0,009$. В обоих исследованиях более низкие коэффициенты смертности, отмеченные в группе получения руксолитиниба, преимущественно были обусловлены результатами, полученными в подгруппах пациентов с заболеванием, развившимся на фоне истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии.

В исследовании COMFORT-II, по истечении среднего периода последующего наблюдения в 55,9 месяца, коэффициент смертности у пациентов, рандомизированных в группу получения руксолитиниба, составлял $40,4\%$ (59 пациентов из 146) по сравнению с $47,9\%$ (35 пациентов из 73) у пациентов, рандомизированных в группу получения наилучшей доступной терапии (НДТ). Выявлено снижение риска смерти в группе приема руксолитиниба по сравнению с группой НДТ на 33% (ОР $0,67$; 95% ДИ $0,44-1,02$; $p = 0,062$).

Истинная полицитемия

Рандомизированное открытое контролируемое по активному препарату исследование 3-й фазы (RESPONSE) проводилось с участием 222 пациентов с ИП, у которых имелись резистентность к гидроксимочевине или ее непереносимость, определенные на

основании опубликованных критериев, опубликованных международной рабочей группой Европейской сети LeukemiaNet (ELN). 110 пациентов были рандомизированы в группу получения руксолитиниба и 112 пациентов — в группу НДТ. Начальная доза препарата Джакави составляла 10 мг 2 раза/сутки. Затем дозы у отдельных пациентов корректировались на основании переносимости и эффективности терапии, с максимальной дозой 25 мг 2 раза/сутки. НДТ выбиралась исследователем с учетом индивидуальных особенностей пациентов и включала гидроксимочевину (59,5 %), интерферон/пегилированный интерферон (11,7 %), анагредид (7,2 %), пипоброман (1,8 %) и наблюдения (15,3 %).

Исходные демографические данные пациентов и характеристики заболевания являлись сопоставимыми между двумя группами лечения. Средний возраст составлял 60 лет (диапазон от 33 до 90 лет). Пациенты из группы получения руксолитиниба имели ИП в анамнезе в среднем в течение 8,2 года и ранее получали гидроксимочевину на протяжении в среднем примерно 3 лет. Большинство пациентов (> 80 %) прошли как минимум два кровопускания в течение последних 24 недель перед отбором. Отсутствуют сравнительные данные по долгосрочной выживаемости и частоте осложнений заболевания.

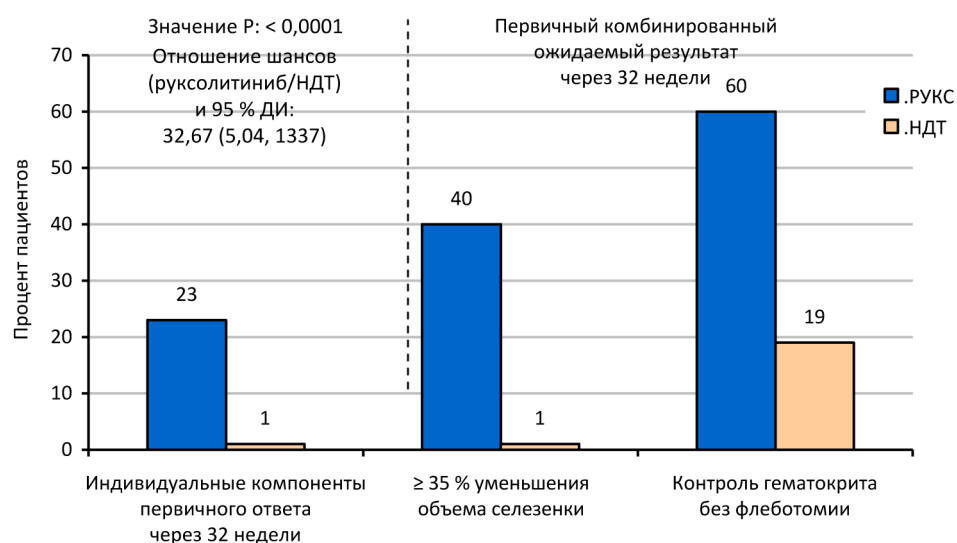
Первичным комбинированным ожидаемым результатом являлась доля пациентов, достигших отсутствия критериев необходимости в кровопускании (контрольный показатель гематокрита) и ≥ 35 % уменьшения объема селезенки по сравнению с исходным уровнем через 32 недели. Критерии необходимости в кровопускании определялись как подтвержденный показатель гематокрита > 45 %, т. е. по меньшей мере на 3 процентных пункта выше исходного значения гематокрита или подтвержденный показатель гематокрита > 48 %, в зависимости от того, какое значение было меньше. Основные вторичные ожидаемые результаты включали долю пациентов, у которых через 48 недель достигался первичный ожидаемый результат и не отмечалось прогрессирования, а также долю пациентов, достигших полной гематологической ремиссии через 32 недели.

Исследование достигло своей основной цели, и более высокий процент пациентов в получавшей препарат Джакави группе достигли первичного комбинированного ожидаемого результата и каждого из отдельных первичных ожидаемых результатов. У значительно большего числа пациентов, принимавших препарат Джакави (23 %), отмечался первичный ответ ($p < 0,0001$) по сравнению с группой НДТ (0,9 %). Контрольный показатель гематокрита был достигнут у 60 % пациентов в группе получения препарата Джакави по сравнению с 18,8 % в группе НДТ, и ≥ 35 % уменьшения объема селезенки наблюдалось у 40 % пациентов в группе получения препарата Джакави по сравнению с 0,9 % в группе НДТ (рисунок 1).

Также были достигнуты оба основных вторичных ожидаемых результата. Доля пациентов, достигших полной гематологической ремиссии, составила 23,6 % в группе получения препарата Джакави по сравнению с 8,0 % в группе НДТ ($p = 0,0013$), доля пациентов с долговременным первичным ответом через 48 недель составляла 20 % в группе получения препарата Джакави по сравнению с 0,9 % в группе НДТ ($p < 0,0001$).

Рисунок 1. Пациенты, достигшие основного ожидаемого результата и

компонентов основного ожидаемого результата через 32 недели



Субъективная переносимость симптомов оценивалась с использованием электронного дневника пациента, учитывающего общую оценку симптомов (TSS) MPN-SAF, который включал 14 вопросов. Через 32 недели 49 и 64 % пациентов, принимавших руксолитиниб, достигли ≥ 50 % уменьшения по TSS-14 и TSS-5 соответственно по сравнению только с 5 и 11 % пациентов из группы НДТ.

Восприятие преимущества лечения оценивалось посредством опросника по оценке пациентом общего впечатления об изменении собственного состояния (PGIC). 66 % пациентов, принимавших руксолитиниб, по сравнению 19 % пациентов, получавших НДТ, сообщали об улучшении, наступившем уже через четыре недели после начала лечения. Улучшение впечатления в отношении преимущества лечения также было выше у принимавших руксолитиниб пациентов через 32 недели (78 % по сравнению с 33 %). Дополнительный анализ данных, полученных в ходе исследования RESPONSE, был проведен через 80 и 256 недель после рандомизации для оценки продолжительности ответа на терапию. Из 25 пациентов, достигших первичного ответа на терапию на 32-й неделе, у 3 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания к неделе 80, у 6 пациентов — к неделе 256. Вероятность сохранения ответа на терапию в период с 32-й по 80-ю и 256-ю неделю составляла 92 и 74 % соответственно (см. таблицу 6).

Таблица 6 Продолжительность сохранения первичного ответа на терапию в исследовании RESPONSE

	Неделя 32	Неделя 80	Неделя 256
Первичный ответ, полученный к неделе 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	н/п	н/п
Пациенты, сохранившие первичный ответ на терапию	н/п	22/25	19/25
Вероятность сохранения первичного ответа на терапию	н/п	92 %	74 %

* Согласно критериям достижения первичного ответа на терапию (составная конечная точка): отсутствие необходимости в кровопускании (контроль показателя гематокрита) и уменьшение объема селезенки ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем; н/п — не применимо.

Во второе, рандомизированное, открытое исследование фазы 3b с активным контролем (RESPONSE 2) включили 149 пациентов с ИП с резистентностью или непереносимостью гидроксимочевины, но без пальпируемой спленомегалии. Достигнута первичная конечная точка в виде процента пациентов, достигших контрольного показателя гематокрита (отсутствие критериев необходимости в кровопускании) через 28 недель (62,2 % в группе приема Джакави и 18,7 % в группе НДТ). Достигнута вторичная ключевая конечная точка в виде процента пациентов, достигших полной гематологической ремиссии через 28 недель (23,0 % в группе приема Джакави и 5,3 % в группе НДТ).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Руксолитиниб относится к 1-му классу препаратов по биофармацевтической классификационной системе и характеризуется высокой всасываемостью, высокой растворимостью и быстрым распадом. В клинических исследованиях руксолитиниб быстро всасывался после перорального применения с достижением максимальной концентрации в плазме (C_{max}) приблизительно через 1 час после получения дозы. Согласно результатам масс-балансного исследования у людей, оральная абсорбция руксолитиниба в виде исходного руксолитиниба или образовавшихся при пресистемном метаболизме продуктов составляет 95 % или более. Средняя C_{max} и суммарное воздействие (AUC) руксолитиниба повышаются пропорционально в диапазоне разовых доз 5–200 мг. При приеме руксолитиниба с пищей с высоким содержанием жира не наблюдалось клинически значимых изменений фармакокинетики руксолитиниба. Средняя C_{max} незначительно снижалась (24 %), в то время как AUC практически не изменялась (повышалась на 4 %) при приеме дозы с пищей с высоким содержанием жира.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии у пациентов с МФ и ИП составляет примерно 75 литров. При клинически значимых концентрациях руксолитиниба связывание с белками плазмы *in vitro* составляет приблизительно 97 %, в основном с альбумином. В исследовании на крысах с использованием общей ауторадиографии было показано, что руксолитиниб не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Руксолитиниб метаболизируется главным образом ферментом CYP3A4 (> 50 %), с дополнительным участием фермента CYP2C9. Исходное соединение является преобладающей единицей в плазме человеческой крови и составляет приблизительно 60 % производных препарата, циркулирующих в крови. В крови человека определены два основных активных метаболита, составляющие 25 и 11 % AUC исходного соединения. Фармакологическая активность этих метаболитов составляет от 1/2 до 1/5 от связанной с JAK активности исходного вещества. Общая фармакодинамика руксолитиниба на 18 % складывается из всех его активных метаболитов. В клинически значимых концентрациях руксолитиниб не ингибирует ферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не является сильным индуктором ферментов CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4, согласно результатам исследований *in vitro*. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что руксолитиниб может подавлять активность P-гликопротеина и БРРМЖ.

Элиминация

Руксолитиниб выводится в основном посредством метаболизма. Средний период полувыведения руксолитиниба составляет примерно 3 часа. После введения пероральной однократной дозы меченного радиоактивной меткой [^{14}C] руксолитиниба здоровым взрослым пациентам выведение в основном осуществлялось посредством метаболизма, при этом 74 % радиоактивности выводилось в моче и 22 % выводилось с калом. На исходное соединение в неизмененном виде приходилось менее 1 % общей выведенной радиоактивности.

Линейность (нелинейность)

Изменение фармакокинетики руксолитиниба пропорционально вводимым однократным и многократным дозам препарата было продемонстрировано в соответствующих исследованиях.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Не применимо.

5.3. Данные доклинической безопасности

Руксолитиниб оценивался в ходе исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности и токсического действия на репродуктивную функцию, а также в исследовании на канцерогенность. Органы-мишени, связанные с фармакологическим действием руксолитиниба в исследованиях приема многократных доз, включают костный мозг, периферическую кровь и лимфоидные ткани. Инфекции, как правило связанные с подавлением иммунитета, были отмечены у собак. Неблагоприятные снижения артериального давления наряду с повышением частоты сердечных сокращений наблюдались при телеметрическом исследовании на собаках, неблагоприятное уменьшение минутного объема было отмечено в ходе респираторного исследования на крысах. Пределы (на основании C_{max} свободной формы) на уровне, не вызывающем неблагоприятных последствий, в исследованиях на собаках и крысах в 15,7 и 10,4 раза соответственно превышали максимальную рекомендованную для человека дозу в 25 мг 2 раза/сутки. Никаких последствий не наблюдалось при оценке нейрофармакологических эффектов руксолитиниба.

В исследованиях на ювенильных крысах введение руксолитиниба приводило к влиянию на рост и измерение костной ткани. Снижение роста костей наблюдалось при дозах ≥ 5 мг / кг / день, когда лечение начиналось на 7-й день после родов (сопоставимо с новорожденным человеком), и при выше 15 мг / кг / день, когда лечение начиналось на 14 или 21 день после родов (соответствует возрасту ребенка 1–3 года). Переломы и преждевременное прекращение у крыс наблюдались в дозах выше 30 мг / кг / день, когда лечение было начато на 7 день после родов. На основании несвязанного AUC воздействие на NOAEL (не наблюдалось уровня побочных эффектов) у ювенильных крыс, получавших лечение еще в 7-й день после родов был в 0,3 раза больше, чем у взрослых крыс в дозе 25 мг два раза в день, тогда как снижение роста костей и переломов происходило при воздействиях, которые были в 1,5 и 13 раз выше, чем у взрослых крыс в дозе 25 мг два раза в день, соответственно. Эффекты, как правило, были более серьезными, когда введение было начато ранее в постнатальном периоде. Помимо развития костей, эффекты руксолитиниба у юных крыс были аналогичны таковым у взрослых крыс. Ювенильные крысы более чувствительны, чем взрослые крысы, к токсичности руксолитиниба.

В исследованиях на животных руксолитиниб вызывал уменьшение массы плода и увеличение частоты случаев постимплантационной гибели плодов. Не было получено никаких доказательств тератогенного действия на крыс и кроликов. Тем не менее пределы воздействия по сравнению с максимальной клинической дозой являлись низкими, поэтому результаты имеют ограниченную значимость для человека. Не отмечалось никакого воздействия на репродуктивную функцию. В исследовании пре- и постнатального развития наблюдались незначительное увеличение периода беременности, сниженное число мест имплантации и меньшее число родившихся щенков. У щенков наблюдались пониженные средние показатели первоначальной массы тела и непродолжительный период сниженного среднего набора массы тела. У лактирующих крыс руксолитиниб и/или его метаболиты выделялись в молоко в концентрации, которая в 13 раз превышала концентрацию в плазме у матери. Руксолитиниб не оказывал мутагенного или кластогенного действия. Руксолитиниб не являлся канцерогенным в модели линии трансгенных мышей Tg.rasH2.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Натрия крахмала гликолят (тип А)
Гидроксипропилцеллюлоза 300-600 сПз
Повидон К30
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной бесцветной ламинированной пластиковой пленки поливинилхлоридной/полихлортрифторэтиленовой и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ,
Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Филиал Новартис Фарма Сервисэз АГ в Казахстане

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: (727) 258-24-47

e-mail:drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

РК-ЛС-5№021458 (5 мг)

РК-ЛС-5№021459 (15 мг)

РК-ЛС-5№021460 (20 мг)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25 июня 2015

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 24 января 2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>