

ИНСТРУКЦИЯ

ЛП - 003439 - 020216

по применению лекарственного препарата **САФАЛАСОВАНО**

для медицинского применения

Джакави®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Джакави®**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН):** руксолитиниб**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Таблетки**СОСТАВ:**

1 таблетка содержит: *действующее вещество* – руксолитиниба фосфат (соответствует руксолитиниба основанию) – 13,20 (10) мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат – 142,90; целлюлоза микрокристаллическая – 136,70 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 9,60 мг; гипролоза – 6,40 мг; повидон К30 – 6,40 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,20 мг; магния стеарат – 1,60 мг.

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета. На одной стороне нанесена гравировка «L10», на другой – «NVR»

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, ингибитор протеинкиназы.

КОД АТХ: L01XE18**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**

Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK-киназ (Janus Associated Kinases - JAKs) - JAK1 и JAK2. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы.

Активированные JAK-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют STAT-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAK-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и повышением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток.

Миелофиброз и истинная полицитемия - миелопролиферативные заболевания, связанные с дисрегуляцией сигнального пути JAK1 и JAK2. Как полагают, основой дисрегуляции

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

Руксолитиниб ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT3 в цельной крови, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с миелофиброзом или истинной полицитемией. Руксолитиниб приводит к максимальному ингибированию фосфорилирования STAT3 через 2 ч после введения, которое возвращалось к исходному показателю через 8 ч у здоровых добровольцев и у пациентов с миелофиброзом, что указывает на отсутствие кумуляции как исходного вещества, так и его метаболитов.

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция

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

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии составил 72 л у пациентов с миелофиброзом (межиндивидуальная вариабельность - 29,4%) и 75 л у пациентов с истинной полицитемией (межиндивидуальная вариабельность - 22,6%). В клинически значимых концентрациях связь руксолитиниба с белками *in vitro* (в основном, с альбумином) составила приблизительно 97%. В исследовании на животных было показано, что руксолитиниб не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация/метаболизм

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

Элиминация

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

Линейность/нелинейность фармакокинетики

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Влияние возраста, пола или расы

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

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

Пациенты в возрасте ≤ 18 лет

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

AUC руксолитиниба повышалась у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести на 87%, 28% и 65%, соответственно, по сравнению с нормальной функцией печени, при этом отсутствует явная взаимосвязь со степенью тяжести нарушения функции печени, основанной на шкале Чайлд-Пью. Конечный период полувыведения удлинен у пациентов с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами (4.1-5.0 ч против 2.8 ч). У пациентов с нарушением функции печени рекомендуется снижение дозы руксолитиниба.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Миелофиброз

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

Полицитемия истинная

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к руксолитинибу или любому другому компоненту препарата.

Беременность и период кормления грудью

Возраст младше 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Джакави® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и у пациентов на гемодиализе, у пациентов с печеночной недостаточностью, у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в стадии обострения, так же у пациентов с тромбоцитопенией, анемией и нейтропенией, у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Джакави® одновременно с

мощными ингибиторами изофермента СУР3А4.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Джакави®. В случае наступления беременности во время терапии препаратом Джакави® необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск индивидуально для каждой пациентки с учетом новейших известных данных об эмбриотоксичности препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Джакави® применяется внутрь, независимо от приема пищи.

При необходимости применения препарата в дозах, отличных от 10 мг, следует применять препарат Джакави® в виде таблеток 5 мг, 15 мг, 20 мг.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® при лечении пациентов с миелофиброзом составляет 15 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $100-200 \times 10^9/\text{л}$; и 20 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$.

Максимальная рекомендуемая начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ составляет 5 мг 2 раза в день внутрь, с последующей титрацией дозы, которую проводят с осторожностью.

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

Подбор дозы

Доза препарата Джакави® подбирается на основании безопасности и эффективности проводимого лечения. Лечение пациентов с миелофиброзом должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

После восстановления числа тромбоцитов и нейтрофилов выше указанных показателей, применение препарата Джакави® может быть возобновлено в дозе 5 мг 2 раза в день, далее доза может постепенно повышаться, при этом необходим тщательный контроль числа форменных элементов крови.

Рекомендовано снижение дозы препарата при уменьшении числа тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, во избежание приостановления терапии вследствие развившейся

тромбоцитопении.

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

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

В случае терапевтической необходимости, и если количество тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с миелофиброзом или концентрация гемоглобина у пациентов с истинной полицитемией является достаточным, принимаемая доза препарата Джакави® может быть увеличена максимально на 5 мг 2 раза в день, вплоть до максимальной дозы 25 мг 2 раза в день. Начальная доза не должна повышаться в течение первых 4 недель лечения, и затем не чаще чем 1 раз в 2 недели.

Максимальная доза препарата Джакави® составляет 25 мг 2 раза в день внутрь.

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

Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

Рекомендации по мониторингу

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

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

Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4

В случае если препарат Джакави® применяется одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (klarитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, грейпфрутовый сок), общая суточная доза препарата Джакави® должна быть снижена приблизительно на 50%, либо путем соответственного снижения дозы при приеме 2 раза в день, либо путем снижения частоты приема соответственно до 1 раза в день (в случае, когда такой режим приема возможен). Также рекомендован более частый контроль гематологических показателей и клинических признаков и симптомов, связанных с нежелательными реакциями на препарат Джакави®.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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

Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени, получающие препарат Джакави[®], должны тщательно наблюдаться, и при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций.

Имеются ограниченные данные по применению руксолитиниба у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе. У данной категории пациентов с миелофиброзом лечение следует начинать с приема однократной дозы 15 мг или 20 мг (на основании количества тромбоцитов), с последующими однократными дозами, применяемыми только после каждой процедуры гемодиализа, и при тщательной оценке соотношения польза/риск.

У пациентов с истинной полицитемией и терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе следует начинать с приема однократной дозы 10 мг или двукратного приема дозы 5 мг с 12-часовым интервалом, применяемыми после процедуры гемодиализа, только в день её проведения, и при тщательном контроле состояния и оценке соотношения польза/риск.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени рекомендуемая начальная доза, основанная на числе тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Пациенты с диагностированным нарушением функции печени тяжелой степени, получающие препарат Джакави[®], должны тщательно наблюдаться, и при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций.

Пациенты в возрасте ≤ 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Джакави[®] у пациентов в возрасте ≤ 18 лет не установлена.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Изучение безопасности применения препарата проводилось в ходе клинических исследований у 855 пациентов (с миелофиброзом или истинной полицитемией).

Миелофиброз

Прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений (НЯ), независимо от причинно-следственной связи, наблюдалось у 11,3% пациентов.

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными лекарственными реакциями были тромбоцитопения и анемия.

Гематологические нежелательные реакции (любой степени тяжести*) включали анемию, тромбоцитопению и нейтропению.

Развитие анемии, тромбоцитопении и нейтропении носило дозозависимый характер.

Тремя наиболее часто сообщаемыми негематологическими нежелательными реакциями были: подкожные гематомы, головокружение и головная боль.

Тремя наиболее часто сообщаемыми негематологическими нарушениями лабораторных показателей были: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гиперхолестеринемия.

Долгосрочные данные по безопасности. Как ожидалось, кумулятивная частота некоторых НЯ увеличилась при оценке данных по безопасности препарата по окончании трехлетнего периода наблюдения пациентов с миелофиброзом, которые получали терапию руксолитинибом. В результате анализа обновленных данных, прекращение лечения в результате развития НЯ наблюдалось у 21,4% пациентов.

Истинная полицитемия

Прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений, независимо от причинно-следственной связи, наблюдалось у 3,6% пациентов.

Гематологические нежелательные реакции (любой степени тяжести*) включали анемию и тромбоцитопению.

Тремя наиболее часто сообщаемыми негематологическими нежелательными реакциями были: головокружение, запор и опоясывающий герпес.

Тремя наиболее часто сообщаемыми негематологическими нарушениями лабораторных показателей (любой степени тяжести) были: гиперхолестеринемия, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ.

Долгосрочные данные по безопасности. В среднем пациенты принимали препарат в течение 18,6 месяцев. С увеличением продолжительности воздействия препарата кумулятивная частота некоторых НЯ увеличилась, однако новых НЯ выявлено не было. При корректировке относительно времени воздействия препарата, частота НЯ была, в

целом, сопоставима с данными, полученными на ранних этапах клинического исследования.

НЯ, отмечавшиеся при применении препарата в ходе клинических исследований

НЯ распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

В клинических исследованиях тяжесть НЯ оценивалась согласно Общей терминологии критериев нежелательных явлений*

Миелофиброз

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень часто* - анемия (в том числе 3 степени тяжести ($> 80 - 65$ г/л), 4 степени тяжести (< 65 г/л)), тромбоцитопения, нейтропения, кровотечения, включая желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, подкожные кровоизлияния, петехии, пурпуру; *часто* - тромбоцитопения 4-й степени тяжести ($< 25 \times 10^9$ /л), 3-й степени тяжести ($50 - 25 \times 10^9$ /л), нейтропения 4-й степени тяжести ($< 0,5 \times 10^9$ /л), 3-й степени тяжести ($< 1 - 0,5 \times 10^9$ /л).

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

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* - метеоризм.

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

Истинная полицитемия

Инфекционные и паразитарные заболевания: *часто* - инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий герпес.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *очень часто* - гиперхолестеринемия

(1, 2 степени тяжести), гипертриглицеридемия (1 степени тяжести); *часто* – увеличение массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы: *очень часто* – головокружение.

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

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

Нарушения со стороны сосудов: *часто* – выраженное повышение артериального давления.

*- классификация степеней тяжести нежелательных явлений

1 - легкая степень

2 – средняя степень

3 - тяжелая степень

4 - крайне тяжелая (жизнеугрожающая) степень

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

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

Гемодиализ неэффективен.

Антидот к руксолитинибу неизвестен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Средства, которые могут изменить концентрацию руксолитиниба в плазме крови

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

В случае применения препарата Джакави® с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, общая суточная доза руксолитиниба должна быть снижена приблизительно на 50%.

За пациентами необходимо осуществлять тщательное наблюдение на предмет снижения числа форменных элементов крови, при необходимости рекомендуется дальнейшая

коррекция дозы на основании данных эффективности и безопасности.

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

Коррекция дозы не требуется при одновременном применении препарата Джакави® со слабыми или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином). В начале терапии руксолитинибом одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 требуется тщательное наблюдение за пациентами и оценка количества форменных элементов крови.

Индукторы изофермента CYP3A4: в начале лечения одновременно с индукторами изофермента CYP3A4 коррекция дозы не рекомендуется. Если эффективность терапии препаратом Джакави® снижается при одновременной терапии индукторами изофермента CYP3A4 необходимо рассмотреть постепенное увеличение дозы препарата Джакави®.

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

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

Другие изученные лекарственные взаимодействия

Субстраты CYP3A4: исследование на здоровых добровольцах продемонстрировало отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия препарата Джакави® с мидазоламом (субстратом CYP3A4).

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Снижение числа форменных элементов крови

Лечение препаратом Джакави® может приводить к развитию гематологических нежелательных реакций, включающих тромбоцитопению, анемию и нейтропению. До

начала лечения препаратом Джакави® необходимо провести общий анализ крови.

Тромбоцитопения

У пациентов со сниженным количеством тромбоцитов ($<200 \times 10^9/\text{л}$) в начале терапии, приблизительно в 2 раза вырастает вероятность развития тромбоцитопении во время лечения руксолитинибом. В клинических исследованиях у пациентов с миелофиброзом тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести развивалась приблизительно к 8 неделе терапии. Тромбоцитопения, в целом, обратима и обычно корректируется снижением дозы или временным прекращением приема препарата Джакави®. Уровень тромбоцитов восстанавливался до значений более $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 14 дней. Тем не менее в некоторых случаях могут потребоваться трансфузии концентратов тромбоцитов.

У пациентов с истинной полицитемией тромбоцитопения отмечалась реже (24,5%), чем у пациентов с миелофиброзом (69,8%). Тромбоцитопения 3-й и 4-й степени тяжести отмечалась у 5,54% пациентов с истинной полицитемией и у 11,6% пациентов с миелофиброзом.

Анемия

При развитии анемии у пациентов может потребоваться переливание эритроцитной массы. Кроме того, необходимо оценить необходимость коррекции дозы или прерывание лечения препаратом Джакави®. Примерно 50% пациентов с миелофиброзом, участвовавших в КИ и получавших препарат Джакави®, и 37% пациентов в группе контроля в ходе исследования потребовалось переливание эритроцитной массы. У пациентов, получавших препарат Джакави®, концентрация гемоглобина достигала максимально низкого уровня (на 15-20 г/л ниже исходного показателя) на 8-12 неделе терапии. В дальнейшем концентрация гемоглобина постепенно повышалась и сохранялась на уровне на 10 г/л ниже исходной (до начала лечения). Данная тенденция наблюдалась у пациентов, независимо от того, получали ли они гемотрансфузии во время терапии.

У пациентов с истинной полицитемией анемия отмечалась реже (46,8%), чем у пациентов с миелофиброзом (82,4%). Анемия 3-й и 4-й степени тяжести отмечалась у 1,8% пациентов с истинной полицитемией и у 42,5% пациентов с миелофиброзом.

Нейтропения

У пациентов с миелофиброзом нейтропения 3 и 4 стадии развивалась приблизительно к 12 неделе терапии. В целом, нейтропения (абсолютно число нейтрофилов (АЧН) $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), в случае её развития, была обратима и корректировалась временной отменой приема препарата Джакави®.

У пациентов с истинной полицитемией нейтропения была отмечена у 2 пациентов, при этом у одного из пациентов отмечено развитие нейтропении 4-й степени тяжести.

Кровотечения

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

Инфекции

Перед применением препарата Джакави® следует оценить наличие / риск развития тяжелых бактериальных, микобактериальных, грибковых и вирусных инфекций. У пациентов, получавших препарат Джакави®, сообщалось о случаях развития туберкулеза. Следует помнить о возможности развития активной или латентной формы туберкулеза. Терапия препаратом Джакави® не должна начинаться до разрешения тяжелого активного инфекционного процесса. Врач должен вести тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат Джакави®, на предмет развития симптомов инфекции и, в случае необходимости, незамедлительно начинать соответствующее лечение.

Опоясывающий герпес

Перед применением препарата Джакави® врач должен обучить пациентов своевременному выявлению ранних симптомов опоясывающего герпеса, сообщив о необходимости раннего начала лечения.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

При применении препарата Джакави® было получено сообщение о случае развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Врач должен настороженно относиться к нейропсихиатрическим симптомам, позволяющим предположить развитие ПМЛ.

Злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы

При применении препарата Джакави® сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований кожи, за исключением меланомы. В большинстве случаев у пациентов, имевших в анамнезе продолжительное лечение препаратами гидроксимочевины и злокачественное новообразование кожи, за исключением меланомы, или предраковые поражения кожи. Причинно-следственная связь с применением руксолитиниба не была установлена. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожных покровов у

пациентов с повышенным риском развития злокачественных новообразований кожи.

Синдром «отмены»

После прекращения терапии препаратом Джакави® симптомы миелофиброза (такие, как усталость, боль в костях, лихорадка, зуд, ночная потливость, симптоматическая спленомегалия и снижение массы тела) могут возвращаться. В клинических исследованиях общая шкала симптомов миелофиброза постепенно возвращалась к исходным показателям в течение 7 дней после прекращения применения.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И/ИЛИ МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и/или механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных эффектов на фоне приема препарата Джакави® (головокружение) пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 10 мг.

По 14 таблеток в блистер ПВХ/ПХТФЭ/Ал. По 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

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

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария /

Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.



Ивлева Ж.Ю.
Руководитель отдела регистрации
лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»