ЛП-№(003404)-(РГ-RU) от 12.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Джакави, 5 мг, таблетки.

Джакави, 15 мг, таблетки.

Джакави, 20 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: руксолитиниб.

Джакави, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг руксолитиниба (в виде фосфата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза –(см. раздел 4.4).

Джакави, 15 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 15 мг руксолитиниба (в виде фосфата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Джакави, 20 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 20 мг руксолитиниба фосфата (в виде фосфата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Джакави, 5 мг, таблетки

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

Джакави, 15 мг, таблетки

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

Джакави, 20 мг, таблетки

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Миелофиброз

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

- Полицитемия истинная

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

- Трансплантат против хозяина (РТПХ)

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Начальная доза

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

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

Количество тромбоцитов	**Начальная доза**
>200×10^9/л	20 мг 2 раза в день
100-200×10^9/л	15 мг 2 раза в день
50 - менее 100×10^9/л	10 мг 2 раза в день

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави при лечении пациентов с острой РТПХ составляет 5 мг 2 раза в сутки внутрь.

Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави при лечении пациентов с хронической РТПХ составляет 10 мг 2 раза в сутки внутрь.

Подбор дозы

Доза препарата Джакави корректируется на основании эффективности и безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

проводимого лечения.

Миелофиброз и истинная полицитемия

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

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

Лечение пациентов с миелофиброзом должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее 50×10^9/л или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0{,}5\times10^9$/л.

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

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

Количество тромбоцитов	**Максимальная доза препарата Джакави при возобновлении терапии***
125×10^9/л и более	20 мг 2 раза в день
100 – менее 125×10^9/л	15 мг 2 раза в день
75 – менее 100×10^9/л	10 мг 2 раза в день в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 15 мг 2 раза в день
50 – менее 75×10^9/л	5 мг 2 раза в день в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 10 мг 2 раза в день
менее 50×10^9/л	Приостановление применения

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

Таблица 4. Снижение дозы у пациентов с истинной полицитемией

Концентрация гемоглобина и/или количество тромбоцитов	**Рекомендуемая доза**
Концентрация гемоглобина ≥120 г/л И количество тромбоцитов $\geq100\times10^9$/л	Коррекции дозы не требуется.
Концентрация гемоглобина 100 - <120 г/л И количество тромбоцитов 75 - $<100\times10^9$/л	Следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата, во избежание приостановления терапии вследствие развившейся анемии и тромбоцитопении.
Концентрация гемоглобина 80 - <100 г/л ИЛИ количество тромбоцитов 50 - $<75\times10^9$/л	Снижение дозы на 5 мг 2 раза в день. У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в день, рекомендовано снижение дозы до 5 мг 1 раз в день.
Концентрация гемоглобина <80 г/л ИЛИ количество тромбоцитов $<50\times10^9$/л	Приостановление применения.

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

Не следует увеличивать начальную дозу препарата в течение первых 4 недель лечения и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

затем не чаще, чем 1 раз в 2 недели.

Острая реакция «трансплантат против хозяина»

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

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

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

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

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

Лабораторный показатель	**Рекомендации по дозированию**
Клинически значимая тромбоцитопения после поддерживающих мероприятий	Уменьшить дозу на 1 уровень. После того как число тромбоцитов восстановится до предшествующих значений, дозу можно вновь увеличить до предыдущего уровня.
АЧН ниже 1×10^9/л, предположительно связанное с препаратом Джакави	Прекратить терапию препаратом Джакави до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей.
Повышение общего билирубина в отсутствие	3,0 – 5,0×ВГН: Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

РТПХ со стороны печени	восстановления. >5,0 – 10,0×ВГН: Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до ≤ 1,5×ВГН; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Общий билирубин > 10,0×ВГН: Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до ≤1,5×ВГН; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей.
Повышение общего билирубина при наличии РТПХ со стороны печени	> 3,0×ВГН: Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

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

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

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

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

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

Параметр	**Рекомендации по дозированию**
Число тромбоцитов < 20 × 10^9/л	Уменьшить дозу препарата Джакави на 1 уровень. В случае восстановления в течение 7 дней дозу можно увеличить до начального уровня. Если в течение 7 дней число тромбоцитов не восстановилось,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	продолжать терапию в дозе, сниженной на 1 уровень.
АЧН ниже $0,75\times10^9$/л, предположительно связанное с препаратом Джакави	Уменьшить дозу препарата Джакави на 1 уровень; после восстановления возобновить терапию в дозе начального уровня.
АЧН ниже $0,5\times10^9$/л, предположительно связанное с препаратом Джакави	Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей. Если АЧН выше $1,0\times10^9$/л, дозу можно увеличить до начального уровня.
Общий билирубин: 3,0 – 5,0×ВГН	Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. В случае восстановления в течение 14 дней, увеличить дозу на 1 уровень. Если в течение 14 дней уровень билирубина не восстановился, продолжать терапию в дозе, сниженной на 1 уровень.
Общий билирубин: >5,0 – 10,0×ВГН	Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не восстановится; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Если в течение 14 дней уровень билирубина не восстановился, возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень, после восстановления.
Общий билирубин: > 10,0×ВГН	Прекратить терапию препаратом Джакави на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не восстановится; после восстановления возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень. Если в течение 14 дней уровень билирубина не восстановился, окончательно отменить терапию.
Другие нежелательные реакции: Степень 3	Продолжить терапию препаратом Джакави в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления.
Другие нежелательные реакции: Степень 4	Окончательно отменить терапию.

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

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

Рекомендации по мониторингу

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или флуконазола

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

Рекомендован более частый контроль гематологических показателей и клинических признаков и симптомов, связанных с нежелательными реакциями на препарат Джакави, в начале одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. таблицу 7).

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с миелофиброзом с нарушением функции печени рекомендуемая начальная доза, основанная на количестве тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Рекомендованная начальная доза у пациентов с истинной полицитемией составляет 5 мг 2 раза в день.

При любой степени поражения печени не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с РТПХ, в т.ч. в случае с вовлечением печени в РТПХ. У пациентов с вовлечением печени в РТПХ и повышением общего билирубина >3,0×ВГН следует чаще проводить исследования крови на предмет токсического воздействия, возможно снижение на один «шаг» дозы. Пациентов с диагностированным нарушением функции печени тяжелой степени, получающих препарат Джакави, следует тщательно наблюдать, при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций (см. таблицу 9).

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Джакави у детей с миелофиброзом и истинной полицитемией в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Режим дозирования для детей с РТПХ в возрасте от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Безопасность и эффективность препарата Джакави у детей с РТПХ в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Джакави принимают внутрь независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к руксолитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Снижение количества форменных элементов крови

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

Тромбоцитопения

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

Тромбоцитопения в целом обратима и, как правило, корректируется снижением дозы или временным прекращением приема препарата Джакави (см. раздел 4.8).

Тем не менее, в некоторых случаях может потребоваться трансфузия концентратов тромбоцитов.

Анемия

При развитии анемии может потребоваться трансфузия эритроцитной массы. Кроме того, необходимо оценить возможность коррекции дозы или прерывания лечения препаратом Джакави (см. раздел 4.8).

Нейтропения

В целом нейтропения (абсолютно число нейтрофилов (АЧН) <$0{,}5\times10^9$/л), в случае ее развития, была обратима и корректировалась временной отменой приема препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Джакави.

Следует контролировать показатели общеклинического анализа крови в соответствии с клинической ситуацией и корректировать дозу препарата (см. раздел 4.8).

Инфекции

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

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

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

Опоясывающий герпес

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

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

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

Злокачественные новообразования кожи за исключением меланомы

При применении препарата Джакави сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований кожи, за исключением меланомы, в том числе базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, а также карциномы из клеток Меркеля. В большинстве случаев у таких пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в анамнезе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

проводилось продолжительное лечение препаратами гидроксимочевины или ранее были выявлены злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, или предраковые поражения кожи. Причинно-следственная связь с применением руксолитиниба не была установлена. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожных покровов у пациентов с повышенным риском развития злокачественных новообразований кожи.

Изменение липидного профиля

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

Синдром «отмены»

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

Нарушение функции почек или печени

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

Применение одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Джакави одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Вспомогательные вещества

Препарат Джакави содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактазной мальабсорбцией не следует принимать препарат Джакави.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Средства, которые могут изменить концентрацию руксолитиниба в плазме крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, ритонавир, нелфинавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, грепфрутовый сок): у здоровых добровольцев прием кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 дней, приводил к повышению AUC руксолитиниба на 91 % и удлинению периода полувыведения с 3,7 ч до 6,0 ч.

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

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

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

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

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

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

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

У здоровых добровольцев, получавших рифампицин, мощный индуктор изофермента

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Другие изученные лекарственные взаимодействия

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

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

Беременность

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

Противопоказано применение препарата Джакави во время беременности.

Лактация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Противопоказано применение препарата Джакави в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Миелофиброз

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

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

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

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

* – классификация степеней тяжести нежелательных явлений по классификации CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, стандартные терминологические

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

критерии оценки нежелательных явлений)

1 - легкая степень

2 - средняя степень

3 - тяжелая степень

4 - крайне тяжелая (жизнеугрожающая) степень

Истинная полицитемия

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

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

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

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

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

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

Острая РТПХ

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Хроническая РТПХ

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

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

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

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

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

Резюме нежелательных реакций

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

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

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В клинических исследованиях тяжесть НЛР оценивалась согласно классификации CTCAE.

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

Нежелательная лекарственная реакция	**Категория частоты для пациентов с МФ**	**Категория частоты для пациентов с ИП**
Инфекции и инвазии		
Инфекции мочевыводящих путей[a,e]	Очень часто	Очень часто
Опоясывающий лишай[a,e]	Очень часто	Очень часто
Пневмония	Очень часто	Часто
Сепсис	Часто	Нечасто
Туберкулез	Нечасто	Неизвестно[f]
Реактивация вируса гепатита В	Неизвестно[f]	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы[b,c]		
Анемия[b]		
Степень 4 по CTCAE[d] (<6,5 г/дл)	Очень часто	Нечасто
Степень 3 по CTCAE[d] (<8,0 – 6,5 г/дл)	Очень часто	Часто
Любая степень по CTCAE[d]	Очень часто	Очень часто
Тромбоцитопения[b]		
Степень 4 по CTCAE[d] (<25 000/мм^3)	Часто	Нечасто
Степень 3 по CTCAE[d] (50 000 – 25 000/мм^3)	Очень часто	Часто
Любая степень по CTCAE[d]	Очень часто	Очень часто
Нейтропения[b]		
Степень 4 по CTCAE[d] (<500/мм^3)	Часто	Нечасто
Степень 3 по CTCAE[d] (<1000 – 500/мм^3)	Часто	Нечасто
Любая степень по CTCAE[d]	Очень часто	Часто
Панцитопения[b, c]	Часто	Часто
Кровотечение (любое кровотечение, в том числе внутричерепное кровоизлияние и кровотечение из ЖКТ, кровоподтёки и другие виды кровотечения)	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Очень часто	Часто
Внутричерепное кровоизлияние	Часто	Нечасто
Другое кровотечение (включая носовое кровотечение, постпроцедурное кровотечение и гематурия)	Очень часто	Очень часто
Нарушения метаболизма и питания		
Гиперхолестеринемия[b] любой степени по CTCAE[d]	Очень часто	Очень часто
Гипертриглицеридемия[b] любой степени по CTCAE[d]	Очень часто	Очень часто
Увеличение веса тела[a]	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение[a]	Очень часто	Очень часто
Головная боль[a]	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов		
Артериальная гипертензия[a]	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения		
Повышеннная активность липазы любой степени по CTCAE[d]	Очень часто	Очень часто
Запор[a]	Очень часто	Очень часто
Метеоризм[a]	Часто	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышенная активность аланинаминотрансферазы[b]	Часто	Часто
Степень 3 по CTCAE[d] (> 5× – 20×ВГН)		
Любая степень по CTCAE[d]	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность аспартатаминотрансферазы[b]		
Любая степень по CTCAE[d]	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Кровоподтёки	Очень часто	Очень часто

a. Частота основана на данных по нежелательным явлениям.
- Испытуемый, у которого одна и та же нежелательная лекарственная реакция (НЛР) возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.
- Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.

b. Частота основана на данных лабораторных исследований.
- Пациент, у которого НЛР возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.
- Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.

c. Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов $<100\times10^9$/л и количества нейтрофилов $<1{,}5\times10^9$/л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют).

d. Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (CTCAE) редакции 3.0; степень 1 – легкие симптомы; степень 2 – симптомы средней тяжести; степень 3 – тяжелые симптомы; степень 4 – симптомы представляют угрозу для жизни.

e. Эти НЛР обсуждаются в тексте.

f. НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде

Миелофиброз

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень часто* – анемия всех степеней тяжести (в том числе 3 степени тяжести (>80 – 65 г/л), 4 степени тяжести (<65 г/л)), тромбоцитопения всех степеней тяжести, нейтропения всех степеней тяжести, кровотечения, включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, подкожное кровоизлияние, синяки, включая ушибы, экхимозы, гематомы, в том числе периорбитальная гематома, повышенная склонность к синякам, петехии,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пурпура, тромбоцитопения 3-й степени тяжести (50 – 25×10^9/л); *часто* – тромбоцитопения 4-й степени тяжести (<25×10^9/л), нейтропения 4-й степени тяжести (<0,5×10^9/л), 3-й степени тяжести (<1 – 0,5×10^9/л), панцитопения.

Нарушения метаболизма и питания: *очень часто* – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия (1, 2 степени тяжести), гипертриглицеридемия.

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

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

Желудочно-кишечные нарушения: *очень часто* – запор; *часто* – метеоризм.

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

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

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

Истинная полицитемия

Инфекции и инвазии: *очень часто* – опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей; *часто* – пневмония.

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

Нарушения метаболизма и питания: *очень часто* – гиперхолестеринемия (1, 2 степени тяжести), гипертриглицеридемия (1 степени тяжести), увеличение массы тела.

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – абдоминальная боль, диарея, запор; *часто* – тошнота, метеоризм.

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

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

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

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

Нежелательная лекарственная реакция	**Острая РТПХ**	**Хроническая РТПХ**
Инфекции и инвазии		
ЦМВ инфекция	Очень часто	-
Сепсис	Очень часто	-
Инфекция мочеполовых путей	Очень часто	Часто
ВК-вирусная инфекция	-	Часто
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы		
Тромбоцитопения[1]	Очень часто	Очень часто
Анемия[1]	Очень часто	Очень часто
Нейтропения[1]	Очень часто	Очень часто
Панцитопения[1,2]	Очень часто	-
Нарушения метаболизма и питания		
Гиперхолестеринемия[1]	Очень часто	Очень часто
Увеличение массы тела	-	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов		
Повышение артериального давления	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения		
Повышенная активность липазы[1]	-	Очень часто
Повышенная активность амилазы[1]	-	Очень часто
Тошнота	Очень часто	-
Запор	-	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышенная активность АЛТ	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность АСТ	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Повышение уровня креатинфосфокиназы[1]	-	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови[1]	-	Очень часто

1. Частота основана на новых или ухудшающихся данных лабораторных показателей по сравнению с исходными показателями.
2. Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов $<100\times10^9$/л и количества нейтрофилов $<1,5\times10^9$/л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют). Степени CTCAE не определены.

Описание отдельных нежелательных реакций

Анемия

В клиническом исследовании у пациентов с миелофиброзом медиана времени до развития первого эпизода анемии 2 степени тяжести или выше по классификации CTCAE составляла 1,5 месяца. Одному из пациентов потребовалось прекращение терапии по причине анемии. У пациентов, получавших препарат Джакави, концентрация гемоглобина достигала максимально низкого уровня (на 15-20 г/л ниже исходного показателя) на 8-12 неделе терапии, после чего постепенно повышалась и сохранялась на уровне на 10 г/л ниже исходной (до начала лечения). Данная тенденция наблюдалась независимо от того, получал ли пациент гемотрансфузии во время терапии.

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

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

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

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях у пациентов с миелофиброзом тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести развивалась приблизительно к 8 неделе терапии. Тромбоцитопения как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

правило, была обратима при снижении дозы или временном прекращении приема препарата. Среднее время для восстановления количества тромбоцитов выше 50×10^9/л составляло 14 дней. В клинических исследованиях трансфузии концентрата тромбоцитов потребовалась 4,5 % пациентов, получавших руксолитиниб и 5,8 % пациентов из группы контроля. Прекращение терапии руксолитинибом в связи с развитием тромбоцитопении отмечено у 0,7 % и 0,9 % пациентов из группы контроля. У пациентов с исходно низким количеством тромбоцитов (100×10^9/л – 200×10^9/л) вероятность развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести на фоне терапии руксолитинибом была приблизительно в 2 раза выше по сравнению с пациентами с количеством тромбоцитов $>200\times10^9$/л (64,2 % против 35,4 %). В клинических исследованиях у пациентов с истинной полицитемией тромбоцитопения отмечалась реже (16,8 %), чем у пациентов с миелофиброзом (69,8 %). Тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести отмечалась реже у пациентов с истинной полицитемией (3,3 %), чем у пациентов с миелофиброзом (11,6 %).

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

Нейтропения

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

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

Кровотечения

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

причин (в том числе носовое кровотечение, послеоперационные кровотечения и гематурия) – у 13,3 % пациентов, получавших препарат Джакави.

Инфекции

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

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

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

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

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

Повышение активности липазы

В рандомизированном периоде исследования у пациентов с истиной полицитемией ухудшение показателей липазы в группе руксолитиниба было более значительным, чем в контрольной группе, что определялось главным образом различиями в частотах повышения активности липазы степени 1 (18,2 % против 8,1 %). Частоты повышения активности липазы степени ≥2 в обеих исследуемых группах были сходными. В другом исследовании у пациентов с истиной полицитемией частоты повышения активности липазы в группе руксолитиниба и в контрольной группе были примерно одинаковыми (10,8 % против 8 %).

В периодах длительного наблюдения исследований 3 фазы у пациентов с истиной полицитемией повышенная активность липазы степени 3 и степени 4 была отмечена у 7,4 % и 0,9 % пациентов соответственно. У пациентов с повышенной активностью липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита не наблюдалось.

В исследованиях 3 фазы у пациентов с миелофиброзом в группах руксолитиниба

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Сообщения 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 государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское Унитарное Предприятие "Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении"

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон отдела фармаконадзора/факс:+375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000 г.Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы Янус-киназ (JAK).

Код АТХ: L01EJ01

Механизм действия

Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK-киназ (Janus Associated Kinases – JAKs) JAK1 и JAK2. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в 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 увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

Фармакодинамические эффекты

Руксолитиниб ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT3 в цельной крови как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с миелофиброзом или истинной полицитемией. Максимальное ингибирование фосфорилирования STAT3 руксолитинибом достигалось через 2 часа после применения с восстановлением до исходного уровня через 8 часов у здоровых добровольцев и у пациентов с миелофиброзом, что указывает на отсутствие кумуляции как исходного вещества, так и его метаболитов.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

руксолитинибом.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

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

Биотрансформация

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

Элиминация

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Линейность (нелинейность)

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

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 на клиренс при приеме препарата внутрь.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Джакави у детей с миелофиброзом и истинной полицитемией в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Безопасность и эффективность препарата Джакави у детей с РТПХ в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 102)

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Гипролоза

Повидон К-30

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер ПВХ/ПХТФЭ/Ал.

4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG,

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: (495) 967 12 70

Факс: (495) 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в республике Казахстан

Адрес: 050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258-24-47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»,

Адрес: 0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Джакави доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.