

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РУКСОЛІТИНІБ
(RUXOLITINIB)

Склад:

діюча речовина: ruxolitinib;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази.

Код АТХ L01XE18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Руксолітиніб є селективним інгібітором янус-кіназ (JAK) JAK1 і JAK2 (значення IC₅₀ для ферментів JAK1 і JAK2 відповідно становлять 3,3 нмоль і 2,8 нмоль). Ці ферменти є посередниками в передачі сигналів ряду цитокінів і факторів росту, що є важливими для кровотворення та імунної системи. Мієлофіброз (МФ) та істинна поліцитемія (ІП) є мієлопроліферативними новоутвореннями, що, як відомо, супроводжуються порушенням регуляції в передачі сигналів за участю JAK1 і JAK2. В основі порушення регуляції, лежать високі рівні циркулюючих цитокінів, які активують шлях JAK–STAT–мутації, при яких білковий продукт експресії мутантного гена набуває нових і патологічних функцій, такі як мутація JAK2V617F, а також призводять до виключення негативних регуляторних механізмів. У пацієнтів з МФ відзначається порушення регуляції в передачі сигналів при участі JAK незалежно від статусу щодо мутації JAK2V617F. Активаційні мутації JAK2 (V617F або екзон 12) спостерігаються більше ніж у 95% пацієнтів з ІП. Руксолітиніб інгібує передачу по JAK–STAT–шляху сигналів та проліферацію клітин в цитокінзалежних клітинних моделях гематологічних злоякісних новоутворень, а також цитокінзалежних проліферуючих клітини Ba/F3 шляхом експресії видозміненого білка JAK2V617F з IC₅₀, що знаходиться в діапазоні 80-320 нмоль.

Фармакодинамічні ефекти

Руксолітиніб інгібує цитокініндуковане фосфорилування STAT3 в цільній крові у здорових людей і пацієнтів з МФ та ІП. Застосування руксолітинібу призводить до максимального пригнічення фосфорилування STAT3 через 2 години після застосування дози препарату з поверненням значень показників фосфорилування до значень, близьких до вихідного рівня, через 8 годин як у здорових людей, так і пацієнтів з МФ, що вказує на відсутність накопичення вихідного препарату або активних метаболітів. Підвищені на вихідному рівні значення маркерів запалення, що пов'язані з появою системних симптомів, таких як фактор некрозу пухлин α (ФНП α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та С-реактивний білок (СРБ) у пацієнтів з МФ, знижувалися після

лікування руксолітинібом. З плином часу у пацієнтів з МФ ознаки рефрактерності до фармакодинамічних ефектів при лікуванні руксолітинібом не розвивалися. Так само у пацієнтів з ІІ спостерігалось підвищення вихідних значень маркерів запалення, і ці значення знижувалися після лікування руксолітинібом. При ретельному вивченні величини QT-інтервалу у здорових учасників не було виявлено жодних ознак подовження QT/QTc при застосуванні руксолітинібу в одноразових дозах або в дозах, що перевищували терапевтичні (до 200 мг), що свідчить про те, що руксолітиніб не чинить ніякого впливу на серцеву реполяризацію.

Фармакокінетика.

Абсорбція

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

Розподіл

У пацієнтів з МФ та ІІ середній об'єм розподілу у рівноважному стані становить приблизно 75 літрів. Клінічно значущі концентрації руксолітинібу при зв'язуванні з білками плазми крові (переважно з альбуміном) в умовах *in vitro* становлять приблизно 97%. Ауторадіографічне дослідження всього організму у щурів показало, що руксолітиніб не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

Руксолітиніб в основному метаболізується за участю CYP3A4 (>50%), з додатковою участю ферменту CYP2C9. Вихідна сполука є домінуючою формою в плазмі крові людини, представляючи собою в кровообігу близько 60% речовини, пов'язаної з препаратом. В плазмі крові виявлені два основних і активних метаболіти, що становить 25% і 11% AUC вихідної сполуки. Ці метаболіти від 1/2 до 1/5 пов'язаної з JAK, фармакологічної активності вихідної сполуки. В цілому сума всіх активних метаболітів забезпечує до 18% загальної фармакодинаміки руксолітинібу. В клінічно значущих концентраціях руксолітиніб не пригнічує активність ферментів CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 або печінкового ферменту CYP3A4 і не є потужним індуктором ферментів CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4, виходячи з результатів досліджень, проведених в умовах *in vitro*. Дані, отримані в умовах *in vitro*, вказують на те, що руксолітиніб може пригнічувати активність ферменту CYP3A4, Р-глікопротеїну та білка резистентності раку молочної залози (BCRP) в кишечнику.

Виведення

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

Лінійність/нелінійність

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

Особливі групи пацієнтів

Вплив віку, статі або раси

У дослідженнях за участю здорових добровольців різної статі і раси ніяких суттєвих відмінностей у фармакокінетиці руксолітинібу не спостерігалось. Під час популяційного фармакокінетичного оцінювання у пацієнтів з МФ ніякої очевидної закономірності між пероральним кліренсом і віком та расою пацієнтів виявлено не було. Прогнозований пероральний кліренс у пацієнтів з МФ становив 17,7 л/год у жінок і 22,1 л/год у чоловіків з варіабельністю 39%. У пацієнтів з ІІІ кліренс становив 12,7 л/год з варіабельністю 42%. Під час популяційного фармакокінетичного оцінювання у пацієнтів з ІІІ ніякої залежності між пероральним кліренсом, статтю, віком та расою пацієнтів виявлено не було.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність препарату Руксолітиніб в педіатричній практиці не встановлені.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

Після застосування одноразової дози руксолітинібу 25 мг середнє значення AUC руксолітинібу збільшувалося у пацієнтів з легким, помірним і тяжким порушенням функції печінки на 87%, 28% і 65% відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Чіткого взаємозв'язку між AUC препарату і ступенем порушення функції печінки з урахуванням балів за класифікацією Чайлда–П'ю не виявлено. Термінальний період напіввиведення був подовжений у пацієнтів з порушенням функції печінки у порівнянні з контрольною групою здорових учасників дослідження (4,1–5 години проти 2,8 години). Зниження дози препарату приблизно на 50% рекомендується для пацієнтів з порушенням функції печінки.

Доклінічні дані з безпеки

Руксолітиніб було оцінено в фармакологічних дослідженнях безпеки, дослідженнях токсичності застосування повторних доз препарату, генотоксичності і токсичного впливу препарату на репродуктивну функцію, а також в дослідженнях канцерогенності. Органи-мішені, пов'язані з фармакологічною дією руксолітинібу в дослідженнях застосування повторних доз препарату, включають кістковий мозок, периферичну кров і лімфоїдні тканини. Інфекції, зазвичай пов'язані з імуносупресією, були відзначені у собак. Побічне зниження артеріального тиску, а також збільшення частоти серцевих скорочень було відзначено в дослідженні на собаках з використанням телеметричних вимірювань; побічне зниження хвилинного об'єму дихання було відзначено в дослідженні функцій респіраторного тракту у щурів. Допустимі межі доз препарату (на основі значень C_{max} незв'язаного препарату) з урахуванням рівня, при якому відсутній побічний вплив препарату, в дослідженнях на собаках і щурах були відповідно в 15,7 і 10,4 разу більше, ніж максимально рекомендована для людини доза препарату 25 мг двічі на день. Наслідки впливу препарату при оцінці нейрофармакологічних ефектів руксолітинібу виявлені не були. У дослідженнях на тваринах застосування руксолітинібу призводило до зниження маси тіла плодів і підвищення рівня постімплантаційної втрати. Жодних доказів тератогенного впливу препарату в дослідженнях на щурах і кролях не виявлено. Проте допустимі межі експозиції в порівнянні з найвищою клінічною дозою препарату були низькими, отже, результати мають обмежене значення для людини. Наслідки впливу препарату на фертильність виявлені не були. У дослідженнях пренатального і постнатального розвитку тварин були виявлені незначно

подовжений період вагітності, зниження числа місць імплантації, а також народження меншої кількості приплоду. У приплоду спостерігалися знижені рівні середніх значень початкової маси тіла та короткий період зниженого середнього приросту маси тіла. У лактуючих шурів руксолітиніб та/або його метаболіти виділялися в грудне молоко в концентрації, що була вище в 13 разів, ніж концентрація цих сполук у плазмі крові лактуючих самок. Руксолітиніб не виявив мутагенних або кластогенних властивостей. Руксолітиніб не виявив канцерогенних властивостей в трансгенній моделі (миші лінії Tg.rasH2).

Клінічні характеристики.

Показання.

Мієлофіброз

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

Істинна поліцитемія

Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Період вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Взаємодії, що призводять до необхідності зниження дози руксолітинібу

Інгібітори CYP3A4

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

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

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

Двокомпонентні інгібітори ферментів CYP2C9 і CYP3A4

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

Індуктори ферментів

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

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

У здорових людей, які застосовували руксолітиніб (в одноразовій дозі 50 мг) після застосування потужного індуктора CYP3A4 рифампіцину (в добовій дозі 600 мг протягом 10 днів), значення AUC руксолітинібу було на 70% нижче, ніж після застосування Руксолітиніб окремо. Експозиція

активних метаболітів руксолітинібу не змінилася. В цілому, фармакодинамічна активність руксолітинібу залишалася такою ж, цим самим підтверджуючи, що індукція ферменту CYP3A4 мінімально впливала на фармакодинаміку руксолітинібу. Однак, такий результат може бути пов'язаний із застосуванням високої дози руксолітинібу, призводячи до фармакодинамічного ефекту, що наближається до E_{max} . Цілком можливо, що на початку лікування руксолітинібом разом з потужним індуктором ферментів для окремих пацієнтів є необхідним збільшення дози руксолітинібу.

Інші взаємодії, що впливають на руксолітиніб

Легкі або помірні інгібітори CYP3A4 (ципрофлоксацин, еритроміцин, ампренавір, атазанавір, дилтіазем, циметидин тощо)

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

При одночасному застосуванні руксолітинібу з легкими або помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, еритроміцином) корекція дози руксолітинібу не рекомендується. Але, на початку лікування руксолітинібом разом з помірним інгібітором ферменту CYP3A4 пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом щодо появи цитопенії.

Вплив руксолітинібу на інші лікарські засоби

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

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

Гемопоетичні фактори росту

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

Циторедуктивна терапія

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

Дослідження за участю здорових добровольців показало, що руксолітиніб не інгібує метаболізм мідазоламу, який призначається перорально і є субстратом CYP3A4. Тому збільшення концентрації субстратів CYP3A4 при їх одночасному застосуванні з Руксолітиніб не очікується. В іншому дослідженні за участю здорових добровольців встановлено, що Руксолітиніб не впливає на фармакокінетику пероральних контрацептивів, що містять етинілестрадіол та левоноргестрел. Таким чином, не очікується, що руксолітиніб вплине на ефективність пероральних контрацептивів при її одночасному призначенні.

Особливості застосування.

Мієлосупресія

Лікування препаратом Руксолітиніб може призвести до появи гематологічних небажаних реакцій на застосування препарату, включаючи тромбоцитопенію, анемію і нейтропенію. До початку лікування препаратом Руксолітиніб необхідно зробити повний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. Лікування слід припинити у пацієнтів з кількістю тромбоцитів менше 50000/мм³ або абсолютною кількістю нейтрофілів менше 500/мм³. Було визначено, що пацієнти з низьким рівнем тромбоцитів (<200000/мм³) на початку лікування більш схильні до розвитку тромбоцитопенії під час лікування. Тромбоцитопенія, загалом, є оборотною

і, як правило, коригується шляхом зниження дози препарату або тимчасового утримання від застосування препарату Руксолітиніб. Однак, за клінічними показаннями може знадобитися переливання тромбоцитів. Пацієнтам з анемією може знадобитися переливання крові. Для пацієнтів, у яких розвивається анемія, можлива зміна дози препарату або переривання лікування. Пацієнти з рівнем гемоглобіну нижче 10,0 г/дл на початку лікування мають більш високий ризик розвитку рівня гемоглобіну нижче 8 г/дл в процесі лікування в порівнянні з пацієнтами з більш високим рівнем гемоглобіну на вихідному рівні (79,3% в порівнянні з 30,1%). Для пацієнтів з рівнем гемоглобіну на вихідному рівні нижче 10,0 г/дл рекомендується більш частий контроль гематологічних параметрів і клінічних симптомів пов'язаних із застосуванням препарату Руксолітиніб небажаних реакцій. Нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів <500), загалом, була оборотною і, як правило, коригувалася шляхом тимчасового утримання від застосування препарату Руксолітиніб. За клінічними показаннями необхідно робити повний аналіз крові, а дози препарату слід коригувати у міру необхідності.

Інфекції

Стан пацієнтів необхідно оцінити щодо ризику розвитку тяжких бактеріальних, мікобактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій. У хворих, що приймали Руксолітиніб для лікування МФ було репортовано туберкульоз. Згідно з локальними рекомендаціями, перед початком лікування, пацієнти повинні бути обстежені на наявність активного і неактивного («прихованого») туберкульозу. Це може включати історію хвороби, можливий попередній контакт з хворими туберкульозом, та / або відповідний скринінг, наприклад, рентген легень, туберкулінові проби та / або аналіз вивільнення інтерферон-гамма, залежно від обставин. Лікарям нагадують про ризик помилкових негативних результатів туберкулінової проби, особливо у пацієнтів, які мають важкі хвороби або ослаблений імунітет. Лікування препаратом Руксолітиніб не слід розпочинати, поки не будуть усунені активні серйозні інфекційні захворювання. Лікарі повинні уважно спостерігати за станом пацієнтів, які застосовують Руксолітиніб, щодо симптомів інфекційних захворювань і швидко розпочати відповідне лікування у разі необхідності. У пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В, що приймали Руксолітиніб, спостерігали підвищення вірусного навантаження (титр ДНК HBV) з та без пов'язаного підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази. Вплив Руксолітиніб на вірусну реплікацію у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В не встановлений. Пацієнти з хронічною HBV-інфекцією повинні проходити лікування та нагляд відповідно до клінічних рекомендацій.

Оперізувальний герпес

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

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія

У хворих, що приймали Руксолітиніб для лікування МФ було репортовано прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ). Лікарі повинні бути особливо уважні до симптомів, які вказують на ПМЛ, які пацієнти можуть не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні або психіатричні симптоми або ознаки). Пацієнти повинні перебувати під контролем щодо виникнення нових або погіршення наявних симптомів або ознак, та якщо такі симптоми / ознаки виникають, слід розглянути необхідність звернутися до невролога та провести відповідні діагностичні заходи для ПМЛ. Якщо ПМЛ підозрюється, подальший прийом препарату має бути припинений доти, поки підозра на ПМЛ не буде виключена.

Немеланомний рак шкіри

Немеланомний рак шкіри (НМРШ), включаючи базально – клітинний рак, плоскоклітинний рак і клітинну карциному Меркеля, спостерігався у пацієнтів, що приймали руксолітиніб. Більшість цих пацієнтів в анамнезі мали тривале лікування гідроксисечовиною та попередні випадки НМРШ або передракові ураження шкіри. Причинний зв'язок з руксолітинібом не було встановлено. Для пацієнтів з підвищеним ризиком раку шкіри рекомендовані періодичні обстеження шкіри.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти із порушеною функцією нирок

Початкову дозу препарату Руксолітиніб необхідно знизити для пацієнтів з тяжким порушенням ниркової функції. Для пацієнтів з МФ та термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, початкова доза препарату повинна визначатися з урахуванням кількості тромбоцитів. Наступні дози препарату (одноразова доза 20 мг або дві дози по 10 мг, прийняті з інтервалом 12 годин окремо; одноразова доза 10 мг або дві дози по 5 мг, прийняті з інтервалом 12 годин, для пацієнтів з ІІ) слід приймати тільки в дні проведення діалізу після завершення кожної процедури гемодіалізу. Додаткові зміни в режимі дозування препарату слід проводити на фоні ретельного контролю безпеки та ефективності застосування препарату.

Пацієнти із порушеною функцією печінки

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

Взаємодії

Якщо Руксолітиніб буде одночасно застосовується з потужними інгібіторами CYP3A4 або двокомпонентними інгібіторами ферментів CYP2C9 і CYP3A4 (наприклад, з флуконазолом), стандартну дозу Руксолітиніб слід зменшити приблизно на 50% і застосовувати двічі на добу.

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

Синдром відміни препарату

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

Допоміжні речовини

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

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Годування груддю

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

Фертильність

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Дозування

Початкова доза

Рекомендована початкова доза препарату Руксолітиніб при мієлофіброзі становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів в діапазоні між $100000/\text{мм}^3$ і $200000/\text{мм}^3$ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів $>200000/\text{мм}^3$. Рекомендована початкова доза Руксолітиніб для пацієнтів з істинною поліцитемією становить 10 мг перорально двічі на день. Немає достатньо інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між $50000/\text{мм}^3$ і $100000/\text{мм}^3$. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю.

Зміна доз препарату

Дози препарату можна титрувати з урахуванням безпеки та ефективності застосування препарату. Лікування слід припинити при кількості тромбоцитів менше $50000/\text{мм}^3$ або абсолютній кількості нейтрофілів менше $500/\text{мм}^3$. При III лікування також необхідно перервати, якщо рівень гемоглобіну нижче 8 г/дл. Після встановлення показників крові вище цих рівнів застосування препарату може бути поновлено в дозі 5 мг двічі на добу з поступовим збільшенням дози на основі ретельного моніторингу показників загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. При наявності тромбоцитопенії з метою уникнення тимчасового припинення лікування слід розглянути можливість зниження дози препарату, якщо кількість тромбоцитів знижується нижче $100000/\text{мм}^3$. При III зменшення дози також необхідно розглянути, якщо рівень гемоглобіну нижче 12 г/дл, та є рекомендованим, якщо рівень гемоглобіну нижче 10 г/дл. Якщо ефективність застосування препарату вважається недостатньою, але кількісні показники крові при цьому знаходяться на відповідному рівні, дози препарату можна збільшити з 5 мг двічі на добу до максимальної дози 25 мг двічі на добу.

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

Корекція дози препарату при супутньому застосуванні потужних інгібіторів СYP3A4 або флуконазолу

Коли Руксолітиніб застосовують з потужними інгібіторами СYP3A4 або двокомпонентними інгібіторами ферментів СYP2C9 і СYP3A4 (наприклад із флуконазолом), стандартну дозу Руксолітиніб слід зменшити приблизно на 50% і приймати двічі на добу. Під час супутнього застосування препарату з потужними інгібіторами СYP3A4 або двокомпонентними інгібіторами ферментів СYP2C9 і СYP3A4 рекомендується проводити більш частий (наприклад два рази на

тиждень) контроль гематологічних параметрів і клінічних симптомів пов'язаних із застосуванням Руксолітиніб небажаних реакцій.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок певна корекція дози препарату не потрібна. Для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) рекомендовану початкову дозу з урахуванням кількості тромбоцитів при МФ необхідно зменшити приблизно на 50% і застосовувати двічі на день. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з ІІ та тяжким порушенням функції нирок становить 5 мг двічі на добу. З точки зору безпеки та ефективності під час лікування препаратом Руксолітиніб пацієнти повинні перебувати під ретельним контролем. Щодо дозування для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, є тільки обмежені дані. Початкова доза препарату для пацієнтів з МФ та термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі – це разова доза 15 – 20 мг або дві дози по 10 мг приймаються 12 годин окремо, та застосовується після процедури діалізу і тільки в день проведення гемодіалізу. Для пацієнтів з МФ та кількістю тромбоцитів в діапазоні між 100000/мм³ і 200000/мм³ призначається разова доза 15 мг. Для пацієнтів з МФ та кількістю тромбоцитів >200000/мм³ – разова доза 20 мг або дві дози по 10 мг приймаються 12 годин окремо. Наступні дози препарату слід застосовувати тільки в дні проведення гемодіалізу, після завершення кожної процедури гемодіалізу. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з ІІ та термінальною стадією ниркової недостатності, що перебувають на гемодіалізі, становить 10 мг одноразово або 5 мг двічі на добу з інтервалом 12 годин та повинна бути призначена після діалізу та лише в день процедури гемодіалізу. Ці рекомендації щодо дозування базуються на моделюванні та будь-які модифікації дози для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності слід проводити з ретельним моніторингом безпеки та ефективності застосування препарату. Дані, що стосуються застосування препарату пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі або тривалій вено-венозній гемофільтрації, відсутні.

Порушення функції печінки

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

Пацієнти літнього віку (≥65 років)

Пацієнтам літнього віку додаткове коригування дози препарату не потрібне.

Припинення лікування

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

Діти.

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

Передозування.

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

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Оцінка безпеки проводилась на основі даних від 855 пацієнтів (з МФ або ІІ), що отримували Руксолітиніб у 2 та 3 фазах досліджень.

Мієлофіброз

На етапі рандомізації у двох базових дослідженнях COMFORT-I та COMFORT-II середня тривалість призначення Руксолітиніб становила 10,8 місяця (діапазон 0,3 до 23,5 місяця). Більшість пацієнтів (68,4%) отримували препарат щонайменше 9 місяців. З 301 пацієнта 111 (36,9%) мали вихідну кількість тромбоцитів між 100000/мм³ та 200000/мм³, а 190 пацієнтів (63,1%) мали вихідну кількість тромбоцитів більше 200000/мм³.

У цих клінічних дослідженнях припинення лікування через побічні реакції незалежно від причинного зв'язку спостерігалось в 11,3% пацієнтів. Найбільш частими небажаними реакціями, про які повідомлялося, були тромбоцитопенія та анемія. Гематологічні небажані реакції (будь-який ступінь Загальних критеріїв термінології для позначення небажаних явищ [СТСАЕ]) включали випадки анемії (82,4%), тромбоцитопенії (69,8%) і нейтропенії (16,6%). Анемія, тромбоцитопенія і нейтропенія є дозозалежними ефектами. Три найбільш часті негематологічні небажані реакції: синці (21,3%), запаморочення (15,3%) і головний біль (14,0%). Три найбільш часті негематологічні відхилення лабораторних показників від норми були представлені підвищеними рівнями аланінамінотрансферази (27,2%), підвищеними рівнями аспартатамінотрансферази (19,9%) і гіперхолестеринемією (16,9%).

Істинна поліцитемія

Безпеку Руксолітиніб оцінювали у дослідженнях за участю 110 пацієнтів з ІІІ у 3 фазі відкритого, рандомізованого, контрольованого дослідження RESPONSE. Побічні реакції при застосуванні препарату, наведені нижче, відображають початковий період дослідження (до 32 тижня) з однаковою експозицією для руксолітинібу та оптимального доступного лікування відповідно до середньої тривалості застосування Руксолітиніб 7,8 місяця. Середній вік пацієнтів, що отримували Руксолітиніб, становив 60 років.

Припинення лікування через побічні реакції незалежно від причинного зв'язку спостерігалось у 3,6% пацієнтів, що отримували Руксолітиніб, та 1,8% пацієнтів, що отримували найкраще доступне лікування.

Гематологічні побічні реакції (будь-якого ступеня СТСАЕ) включали анемію (43,6%) та тромбоцитопенію (24,5%). Анемія або тромбоцитопенія 3 та 4 ступенів СТСАЕ спостерігалися у 1,8% та 5,5% пацієнтів відповідно.

Трьома найбільш частими негематологічними побічними реакціями були запаморочення (15,5%), запор (8,2%) та оперізувальний герпес (6,4%).

Трьома найбільш частими негематологічними відхиленнями лабораторних показників (будь-якого ступеня СТСАЕ) були гіперхолестеринемія (30,0%), підвищення рівнів аланінамінотрансферази (22,7%) та аспартатамінотрансферази (20,9%). Всі ці випадки належали до 1 та 2 ступенів СТСАЕ, за винятком одного випадку підвищення рівня аланінамінотрансферази 3 ступеня СТСАЕ.

Безпека довготривалого застосування. Середня тривалість застосування Руксолітиніб становила 18,6 місяця (діапазон 0,3 до 35,9 місяця). При збільшенні тривалості застосування частота побічних реакцій зростала; однак нових побічних реакцій не виникало. Після коректування

експозиції побічні реакції, як правило, були порівнянними з тими, що спостерігалися в початковий період дослідження.

Резюме побічних реакцій під час клінічних досліджень в таблиці

У програмі проведення клінічних досліджень тяжкість небажаних реакцій на застосування препарату була оцінена на основі СТСАЕ, що визначають ступінь 1 – легкий ступінь, ступінь 2 – помірний ступінь, ступінь 3 – тяжкий ступінь і ступінь 4 – небезпечний для життя.

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

Частота побічних реакцій на препарат у 3 фазі досліджень (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE)

Небажані реакції	Частота у пацієнтів з МФ	Частота у пацієнтів з ІІІ
Інфекції та інвазії		
Інфекції сечовивідних шляхів ^{a,d}	Дуже часто	Часто
Оперізувальний герпес ^{a,d}	Часто	Часто
Туберкульоз ^c	Нечасто	-
Розлади з боку крові та лімфатичної системи^{b,d}		
Анемія ^b	-	-
Ступінь 4 СТСАЕ ^c (<6,5 г/дл)	Дуже часто	Нечасто
Ступінь 3 СТСАЕ ^c (<8,0 – 6,5 г/дл)	Дуже часто	Нечасто
Будь-який ступінь СТСАЕ ^c	Дуже часто	Дуже часто
Тромбоцитопенія ^b		
Ступінь 4 СТСАЕ ^c (<25000/мм ³)	Часто	Нечасто
Ступінь 3 СТСАЕ ^c (50000 – 25000/мм ³)	Часто	Часто
Будь-який ступінь СТСАЕ ^c	Дуже часто	Дуже часто
Нейтропенія ^b		
Ступінь 4 СТСАЕ ^c (<500/мм ³)	Часто	-
Ступінь 3 СТСАЕ ^c (<1000 – 500/мм ³)	Часто	-
Будь-який ступінь СТСАЕ ^c	Дуже часто	-
Кровотечі (будь-які кровотечі, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі)	Дуже часто	Дуже часто
Внутрішньочерепні крововиливи	Часто	-
Кровотечі шлунково-кишкового тракту	Часто	-
Синці	Дуже часто	Дуже часто
Інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію)	Часто	Дуже часто

Розлади з боку обміну речовин і харчування		
Збільшення маси тіла ^a	Дуже часто	Часто
Гіперхолестеринемія ^b Ступінь СТСАЕ ^c 1 і 2	Дуже часто	Дуже часто
Гіпергліцеринемія ^b Ступінь СТСАЕ ^c 1	-	Дуже часто
Розлади з боку нервової системи		
Запаморочення ^a	Дуже часто	Дуже часто
Головний біль ^a	Дуже часто	-
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		
Метеоризм	Часто	-
Запор	-	Часто
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів		
Підвищений рівень аланінамінотрансферази ^b Ступінь СТСАЕ ^c 3 (> 5 × – 20 × ВМН)	Часто	Нечасто
Будь-який ступінь СТСАЕ ^c	Дуже часто	Дуже часто
Підвищений рівень аспартатамінотрансферази ^b Будь-який ступінь СТСАЕ ^c	Дуже часто	Дуже часто
Розлади з боку судинної системи		
Артеріальна гіпертензія ^a	-	Дуже часто

^a Частота на основі даних про небажані явища.

- Учасник дослідження з декількома випадками небажаних реакцій на застосування препарату (НРП) враховується тільки один раз в цій категорії НРП.

- НРП, про які повідомлялося, з'являються під час лікування або впродовж 28 днів після закінчення лікування.

^b Частота на основі лабораторних значень.

- Учасник дослідження з декількома випадками НРП враховується тільки один раз в цій категорії НРП.

- НРП, про які повідомлялося, з'являються під час лікування або впродовж 28 днів після закінчення лікування.

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

^d Ці НРП описано в тексті інструкції.

^e Частота на основі всіх пацієнтів, що брали участь в клінічних дослідженнях руксолінібу (N = 4755)

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

Умови зберігання.

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

Категорія відпуску. За рецептом.